FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

249

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Bernard SPINETTA

Né le 4 novembre 1894
Externe des Hôpitaux de Paris

LES SELS DE BISMUTH

EN

SYPHILITHÉRAPIE

Président : M. JEANSELME, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

5

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

249

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Bernard SPINETTA

Né le 4 novembre 1894
Externe des Hôpitaux de Paris

LES SELS DE BISMUTH

EN

SYPHILITHÉRAPIE

Président : M. JEANSELME, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS.	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique Médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILEAU
Clinique de propédeutique	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOULLET	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LERI	ROUSSY
BRANCA	GUILLEMINOT	Le LORIER	ROUVIÈRE
CAMUS	GUENIOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (HENRI)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

À MA MÈRE

À MES SŒURS ET FRÈRES

À MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. MILIAN

Officier de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Hommage de respectueux attachement

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur Albert ROBIN

Monsieur le Professeur Emile SERGENT

Monsieur le Professeur agrégé P. DESCOMPS

Monsieur le Docteur ROUX-BERGÉ

Monsieur le Docteur DEVRAIGNE

Monsieur le Docteur EHRENPREIS

A MESSIEURS LES DOCTEURS

GIRAULD, SAUPHAR, LELONG, P. LEFÈVRE,
PÉRIN ET RIVALIER

AVANT-PROPOS

La première communication de MM. Sazerac et Levaditi à l'académie des sciences, sur l'action tréponémicide des sels de bismuth, est vieille de vingt mois. Ce temps, cependant court, a suffi à la diffusion d'une thérapeutique antisyphilitique nouvelle, dont les effets curatifs sont, aujourd'hui, universellement admis.

Au cours des deux années d'externat accomplies dans le service de notre maître M. le Dr Milian, médecin de l'hôpital Saint-Louis, nous l'avons vu appliquer à un nombre important de lésions syphilitiques. Après la période de tâtonnements, imposée par la méconnaissance de la toxicité exacte du bismuth, les règles de sa posologie se sont précisées. Nous avons pu ainsi observer, à côté de son action incontestable, les réactions qu'elle était susceptible de déterminer.

Sur les conseils de notre maître, nous avons réuni, dans ce travail, les résultats de nos observations.

La première partie est consacrée à l'étude de l'action des composés bismuthiques sur le tréponème, la syphilis, la séro-réaction et la formule sanguine.

La deuxième partie comprend l'étude des réactions locales et générales ; douleurs, stomatite, colite, céphalée,

asthénie, amaigrissement, anémie, fièvre, albuminurie, éruptions cutanées, lésions oculaires.

Dans la troisième et dernière partie, nous essayons de schématiser les directives d'un traitement antisyphilitique mixte et d'indiquer la place du bismuth.

Le choix varié des préparations bismuthiques nous a donné l'idée d'établir un parallèle entre deux sels de propriétés physiques différentes : le tartrobismuthate de sodium et de potassium insoluble (T.B.S.P.) et un éther de bismuth soluble (E.B.).

*
* *

Qu'il nous soit permis de présenter à notre maître, M. le Dr Milian, l'hommage de notre gratitude indéfectible. Nous avons à cœur d'affirmer que nous lui devons le meilleur de nos connaissances cliniques, syphiligraphiques et dermatologiques. Nous nous félicitons d'avoir travaillé sous sa haute direction pendant notre long séjour à l'hôpital Saint-Louis et d'avoir bénéficié de ses leçons magistrales. Notre désir le plus vif est de garder précieusement, l'empreinte de son enseignement si profondément attirant.

Nous tenons également à adresser nos sincères remerciements à M. le Dr Girauld, chef de laboratoire du service, à qui nous sommes redevable des nombreux examens sérologiques de nos malades.

Enfin, nous nous faisons un agréable devoir d'exprimer notre affectueuse reconnaissance à nos guides et amis M. Lelong et E. Rivalier, internes des hôpitaux, pour les utiles suggestions qu'ils ont bien voulu nous communiquer. Nous conservons de leur délicate distinction un souvenir aimable.

HISTORIQUE

Doit-on considérer l'application de la bismuthothérapie à la syphilis comme une innovation thérapeutique ? Non. L'action spécifique des sels de bismuth a déjà été entrevue depuis de nombreuses années.

Des pharmacopées anciennes de langue anglaise vantent leur propriété antisyphilitique.

Au cours du siècle dernier, Massucci et Reinold employaient le protoïodure de bismuth dans certaines affections secondaires.

En 1889, Balzer faisait à la Société de Biologie, une communication sur « l'étude des phénomènes locaux et généraux des préparations de bismuth, avant leur emploi dans le traitement de certaines maladies et notamment de la syphilis ». Mais des résultats malheureux, liés sans doute à la toxicité extrême des composés employés par cet auteur, interrompirent le cours de ses recherches.

Les premières notions précises, relatives au pouvoir bactéricide des sels de bismuth remontent au début de l'année 1914. A cette époque Sauton, expérimentant trois combinaisons stables de bismuth (le citrate ammoniacal, l'émétique et le nitrate de bismuth en solution glycérinée) montra

que la culture du bacille de Koch ne s'établit pas en présence de 1/150.000 de bismuth et que « cette dose, ajoutée après huit à dix jours à une culture en voie d'évolution, arrête complètement toute végétation ».

En 1916, Sauton et Robert, continuant l'étude des combinaisons stables de bismuth et notamment du tartrobismuthate de sodium, utilisèrent ce sel dans le traitement de la spirillose des poules. Ils montrèrent son action préventive et curative dans cette maladie et dans la trypanosomiase du Nagana. De plus, ils constatèrent que, dans l'organisme animal, le bismuthotartrate de sodium en solution aqueuse à 1 0/0, exerçait une action spirillicide très nette sur le spirochæta Gallinarum. Leurs expériences n'étaient pas encore très concluantes lorsqu'elles furent interrompues par la guerre. Elles révélaient une certaine irrégularité, due probablement à des fixations ou à des insolubilisations du sel de bismuth ; mais déjà elles fournissaient des indications précieuses.

En 1921, elles furent reprises par Sazerac et Levaditi qui, après avoir confirmé l'action spirillicide des sels de bismuth, étendirent logiquement leurs recherches au tréponèma pallidum ; spirilles, trypanosomes et tréponèmes entrant dans la même classe zoologique. Ils inoculèrent trois lots de lapins avec trois variétés de virus :

a) le premier lot avec des tréponèmes dermotropes, provenant d'une syphilis humaine ;

b) le second, avec des tréponèmes neurotropes, provenant d'un paralytique général et entretenus depuis deux ans sur la même espèce animale ;

c) le troisième, avec des spirochæta cuniculi, agents de la spirillose spontanée du lapin.

Ils traitèrent ces animaux par des injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium. L'action de ce sel fut si efficace que ces auteurs tentèrent des essais thérapeutiques sur la syphilis de l'homme. Leurs résultats, dans ce nouveau domaine, furent nettement satisfaisants.

Au cours de la même année, Fournier et Guénot appliquaient la bismuthothérapie à leur clientèle hospitalière et confirmaient, peu après, les travaux de Sazerac et Levaditi.

PREMIÈRE PARTIE

ACTIONS DE LA BISMUTHOTHÉRAPIE

1° *MODE D'ACTION DU BISMUTH*

Les recherches de nombreux auteurs, et en particulier celles de Sazerac et Levaditi, ont montré que quels que soient les produits employés, le bismuth agit dans la syphilis à l'état élémentaire ; la constitution de la molécule ne modifie pas ses propriétés biologiques. Il en résulte que son mode d'action le rapproche du mercure, également efficace à l'état de corps simple, et l'éloigne de l'arsenic. D'autre part, Sauton et Robert ont prouvé qu'à l'inverse des arsénobenzènes, le bismuth est spirillicide in vitro.

« Les sels de bismuth introduits dans l'organisme déterminent des réactions cellulaires et humorales qui dissocient et mettent vraisemblablement en liberté le métal à l'état colloïdal. Englobé sous cette forme par les éléments migrateurs, il est transporté dans l'intimité des tissus où il entre en contact avec les tréponèmes et assure leur destruction » (Levaditi).

On peut donc penser que les diverses préparations à base de bismuth ont une efficacité proportionnelle à leur teneur en principe actif.

Localisation du bismuth dans l'organisme

Le bismuth se localise dans presque tous les tissus, principalement dans l'endothélium des muqueuses de la bouche où il est transporté par voie sanguine (Milian) et dans les angles coliques du gros intestin.

Depuis longtemps Orfila avait constaté sa présence dans le foie ; puis Bergeret et Mayençon l'ont décelée dans les reins, le cerveau, la rate et le sang ; Lewald, dans le lait ; Meyer dans les lymphatiques.

Enfin, Dalché et Villejean ont fait le dosage du bismuth dans les différents organes d'un chien mort intoxiqué par ce métal. Ils ont constaté les résultats suivants :

Foie	0.002	d'oxyde	pour	15 gr.	d'organe
Glandes salivaires .	0.006	—	—	—	—
Reins.	0.0063	—	—	—	—
Rate	0.0095	—	—	—	—

Plus récemment, L. Démelin a trouvé du bismuth dans le sang circulant et dans le liquide céphalo-rachidien des malades traités par le tartrobismuthate de sodium et de potassium insoluble.

Voies d'élimination du bismuth

Les sels de bismuth, injectés dans les muscles ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, s'éliminent par les reins, les

glandes salivaires, l'intestin, la bile, la peau et les glandes mammaires. « Cette facile élimination par tous les émonctoires explique sans doute l'inocuité du traitement alors que la toxicité réelle du bismuth est assez considérable. » (Fournier). Cependant, le tube digestif et les reins paraissent être les émonctoires les plus actifs.

1° **Tube digestif.** — L'épithélium du tube digestif a un rôle prépondérant. L'analyse de la salive et des matières fécales en donne la preuve. De plus, il existe des signes cliniques qui traduisent l'intensité de l'élimination par les muqueuses de la bouche et du gros intestin : la stomatite et la diarrhée. Ils apparaissent généralement lorsque la médication est administrée à des doses trop élevées.

2° **Reins.** — L'élimination par l'urine commence à se produire de 18 à 20 heures après l'injection de préparation insoluble ; elle se prolonge pendant 20 à 25 jours après la cessation d'un traitement comportant 2 grammes à 2 gr. 50 de sels de bismuth. L'excrétion urinaire n'est pas modifiée quant à sa quantité. Quelquefois cependant, les urines, normales à leur émission, perdent leur couleur ambrée après avoir été exposées à l'air pendant 2 à 3 heures ; elles prennent la teinte « sépia » et laissent s'accumuler au fond du bocal un dépôt noir. Ce fait, déjà signalé par Dalché et Villejean, ne se produit pas si on stérilise les urines dès qu'elles sont émises ; pour l'expliquer, Louis Démelin émet l'hypothèse suivante : « Les sels de bismuth s'éliminent sous forme d'une combinaison, indoxylsulfate de bismuth, et abandonnent le métal à l'état de sulfure noir sous l'influence d'agents microbiens. »

Milian et Cuny ont fait le dosage du bismuth dans les urines de malades traités, les uns par les sels insolubles (T. B. S. P.), les autres par les sels solubles (E. B.). Ils ont constaté que, 24 heures après l'absorption de doses comparables quant à leur teneur en principe actif, l'organisme élimine par l'émonctoire rénal 1/25 du bismuth d'un sel insoluble et 1/9 du bismuth d'un sel soluble. Ces résultats permettent de penser que l'élimination des sels solubles étant plus rapide, leur absorption doit être plus massive. En échange, après l'ingestion de 4 gr. de sous-nitrate de bismuth, on ne retrouve pas trace de métal dans l'urine.

Grâce à la technique indiquée par M. le Prof. Carnot, L. Démelin, en pratiquant un sondage duodénal, a mis en évidence le bismuth dans la bile. En injectant au préalable 1 milligramme de nitrate de pilocarpine, pour obtenir une sécrétion sudorale plus abondante, il l'a retrouvé dans la sueur.

Recherches du bismuth dans les matières organiques

Pour caractériser le bismuth, on utilise le réactif de Léger, modifié par Aubry ; il répond à la formule suivante :

Sulfate de quinine. . .	1 gr.
Iodure de potassium . .	2 gr.
Eau distillée.	100 gr.

Il est sensible à 1/500.000.

« La réaction consiste à précipiter le bismuth de ses solutions, à l'état d'iodobismuthate de quinine, poudre

rouge insoluble dans l'eau ». On opère sur des urines ou des matières organiques évaporées à sec et calcinées jusqu'à cendres blanches, en s'aidant d'acide azotique. Le bismuth y passe à l'état de nitrate, puis d'oxyde $Bi^2 O^3$, très stable à la chaleur On reprend les cendres par quelques centicubes d'eau distillée, légèrement acidulée par l'acide azotique ; on porte à l'ébullition, on filtre et on laisse refroidir. On ajoute 1/2 centimètre cube de ce liquide clair à 2 centimètres cubes de réactif d'Aubry. La présence du bismuth donne immédiatement un précipité rouge orangé d'iodobismuthate de quinine.

Le dosage quantitatif s'opère en mesurant l'intensité de la couleur du précipité obtenu avec une échelle colorimétrique, établie d'après des solutions de bismuth de concentration connue.

Composés bismuthiques employés

Sel insoluble : Tartrobismuthate de Na et de K en suspension huileuse (Trépol), préparé par Chenal et Douillet. 1 centimètre cube de produit contient 0.10 centigrammes de sel à 64 0/0 de bismuth.

Sel soluble : Ether de bismuth en solution aqueuse (BsM), préparé d'après la formule de Mouneyrat. 1 centimètre cube de produit contient 0.10 centigrammes de sel à 30 0/0 de bismuth.

Nous avons administré ces deux composés à des doses proportionnellement égales en principe actif pour pouvoir comparer leurs résultats thérapeutiques, (0.10 de T. B. S. P. à 64 0/0 correspondant approximativement à 0.20 d'E. B. à 30 0/0).

2° *ACTION SUR LE TRÉPONÈME*

1° *Avec le tartrobismuthate de sodium et de potassium insoluble.* — Considérons tout d'abord les données expérimentales : Sazerac et Levaditi constatèrent chez les lapins inoculés avec deux variétés de virus, l'une dermotrope, l'autre neurotrope, la disparition complète des tréponèmes, 24 heures après une injection de T. B. S. P. en suspension huileuse, à la dose de 0.10 centigrammes par kilogramme d'animal.

Chez l'homme, l'action tréponémicide du bismuth ne paraît pas aussi rapide ; il faut reconnaître que l'on emploie des doses thérapeutiques proportionnellement moins élevées que chez l'animal.

Fournier et Guénot signalent que les tréponèmes disparaissent de la surface des accidents primaires et secondaires « quelquefois dès le lendemain de la première injection, plus généralement après la deuxième, exceptionnellement après la troisième ».

Marmoreck en a trouvé jusqu'à 11 jours après la première injection.

Personnellement, nous avons constaté très fréquemment leur présence le lendemain de la deuxième injection de 0.20 centigrammes chez des malades dont le poids variait de 55 à 65 kilogrammes. Leur mobilité ne laissait aucun doute sur leur virulence.

2° *Avec l'éther de bismuth soluble.* — Le lendemain d'une injection de 0.40 centigrammes, chez des malades pesant environ 55 à 60 kilogrammes, les tréponèmes sont moins

mobiles ; leur nombre est encore important. Le surlendemain, ils sont plus rares mais encore décelables. Le quatrième jour, nous n'en avons plus trouvé.

Bismuthorésistance. — Toutefois, si dans la majorité des cas le bismuth affirme son pouvoir spirillicide, il en est d'autres, plus rares, où il peut subir des échecs.

Lortat-Jacob et Roberti ont rapporté l'observation d'une malade atteinte de syphilides érosives vulvaires et amygdaliennes, insensible à l'hydroxyde de bismuth. Après la septième injection de 0.20 centigrammes, dose amplement suffisante pour faire disparaître tous les accidents cutanés et muqueux, elle présentait encore des lésions riches en tréponèmes longs et mobiles. Celles-ci étaient d'une intensité telle « qu'elles paraissaient n'avoir jamais été traitées ». Cependant, la présence du bismuth dans les urines ne laissait pas de doute sur l'absorption.

D'autre part, Dramez nous a communiqué un cas semblable, observé dans sa clientèle. Il s'agissait d'une malade traitée par l'iodobismuthate de quinine pour des érosions syphilitiques de la vulve. Après cinq injections de 0.20 centigrammes, non seulement les lésions n'étaient pas épidermisées, mais elles laissaient sourdre une sérosité fourmillant en tréponèmes. Ces cas nous paraissent typiques et méritent d'être connus. Ils démontrent d'une façon péremptoire qu'il paraît exister une variété de tréponèmes, insensible au bismuth.

La résistance de certains sujets à une médication spirillicide est un fait assez rare. Il faut savoir qu'elle est une cause d'échec complet du traitement antisyphilitique. Elle

impose donc une ligne de conduite que fixe chaque cas particulier.

Exception faite des bismuthorésistances, le bismuth possède cependant une action tréponémicide incontestable : reste maintenant à apprécier la rapidité de cette action.

Par des examens à l'ultra-microscope, pratiqués d'heure en heure, on est parvenu à déterminer qu'il s'écoulait de 3 à 11 jours entre la première injection de 0.20 centigrammes de sels de bismuth et la disparition totale des tréponèmes. Sans chercher à établir un parallèle entre l'action du bismuth et de l'arsénobenzol, nous devons cependant constater que *si la présence des tréponèmes, sur les lésions primaires et secondaires, est la règle dans les jours qui suivent la première et souvent la deuxième injection de 0.20 centigrammes de sels de bismuth, elle est l'exception 8 heures après une injection de 0.30 centigrammes de novarsénobenzol intraveineux.*

Ce fait universellement admis, nous paraît présenter un intérêt prophylactique capital. Lorsqu'il est nécessaire de tarir rapidement une source de contamination, on doit mettre en œuvre le moyen le plus énergique. Dans ce cas, la médication bismuthique doit céder le pas à la médication arsenicale.

*
* *

Sazerac et Levaditi ont essayé de déterminer l'action préventive des sels de bismuth sur la syphilis. Ils administrèrent à des lapins inoculés par scarifications préputiales ou soumis à une contamination par accouplement sexuel, du tartrobismuthate de sodium et de potassium ou du lactate de bismuth soluble en solution aqueuse. Ils utili-

sèrent successivement plusieurs modes d'absorption : voie intramusculaire, voie buccale, voie rectale et applications locales. Il résulte de ces expériences préliminaires que le bismuth a une action préventive réelle dans 60 0/0 des cas ; mais il doit être administré en injection intramusculaire ou en applications locales (sous forme de pâte contenant une égale proportion de bismuth, de vaseline et de lanoline). La voie buccale et la voie rectale donnent des résultats plus infidèles.

3° *ACTION SUR LA SYPHILIS*
RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Nous limitons ce chapitre à l'action du bismuth sur les lésions syphilitiques (syphilis primaire, secondaire, tertiaire, viscérale et cutanée ; arséno et hydrargyro-résistances ; récidives, bismutho-résistances). Nous exposons successivement les résultats que nous ont donnés les sels solubles et insolubles. Nous rapportons, en outre, des observations de malades, traités exclusivement par les composés bismuthiques depuis 18 mois.

Les modifications de la courbe sérologiques seront envisagés dans un autre chapitre.

1° Syphilis à la période du chancre

a) avec l'éther de bismuth soluble

Obs. I. — C. Henri, 19 ans. Accident primitif de la verge, gros bubon inguinal B. W = +++.

Reçoit 14 injections intra-musculaires d'E. B. à 0,40 chaque 4 jours.

A la 2e injection l'érosion chancrelleuse ne suinte plus.

A la 3e injection, elle s'épidermise.

A la 4e injection, cicatrisation complète. Noyau cartilagineux persistant ; le ganglion inguinal ne diminue pas.

A la 14e injection, tache rose à la place du chancre. Induration cartilagineuse peu appréciable. Le ganglion inguinal a diminué.

Dose totale : 5 gr. 60 d'E. B.

Obs. II. — H. Adelin, 37 ans. Accident primitif diphtéroïde de l'angle fréno-préputial droit. B. W. = 0.

Reçoit 12 injections I. M. d'E. B. à 0,40 tous les 4 jours.

A la 2e injection, l'accident primitif se rétrécit. Il garde sa couleur « chair musculaire » au centre.

A la 3e injection, il est épidermisé.

A la 4e injection, il est complètement cicatrisé.

A la 12e injection, le siège du chancre est souple. Il persiste un ganglion inguinal droit du volume d'une petite noisette. Pas de roséole.

Dose totale : 4 gr. 80 d'E. B.

b) **Avec la tartrobismuthate de K et de Na insoluble**

Obs. III. — B. Albert, 44 ans. Accident primitif de la langue. B. W. = ++++.

Reçoit 20 injections de T. B. S. P. espacées de 4 jours.

A la 3e injection, épidermisation de la lésion.

A la 5e injection, la cicatrisation est complète ; l'infiltration est réduite à un petit noyau cartilagineux.

A la 11e injection, le siège de l'accident primitif est souple ; l'adénopathie correspondante, toujours volumineuse.

A la 20e injection, ganglions sous-maxillaires gauches ; pas de roséole. Dose totale : 4 gr.

2° Syphilis à la période de la roséole

a) Avec l'éther de bismuth soluble

Obs. IV. — F. 1355, 18 ans. Roséole ; accident primitif de la fourchette. Céphalée à paroxysmes nocturnes ; douleurs osseuses, clavicule gauche. B. W. = +++.

La malade reçoit 12 injections d'E. B. soluble, espacées de 4 jours.

A la 1re injection, intensification de la roséole et de la céphalée. Le surlendemain, roséole plus pâle. Céphalée et douleurs osseuses disparues.

A la 3e injection, la roséole persiste, atténuée. L'accident primitif de la fourchette s'épidermise.

A la 4e injection, cicatrisation du chancre.

A la 6e injection, roséole disparue. L'accident primitif est le siège d'une tache érythémateuse non érosive. Les ganglions inguinaux persistent.

A la 8e injection, dans l'aine droite micropolyadénie ; un ganglion atteint cependant le volume d'une noisette. Les ganglions cervicaux sont petits. Tous les accidents cutanés sont effacés.

Dose totale : 4 gr. 80.

Obs. V. — F. 1353, 19 ans. Syphilides pustuleuses acnéïformes secondaires. B. W. = +++.

La malade reçoit 9 injections d'E. B. soluble espacées de 4 jours.

A la 1re injection l'éruption s'éteint.

A la 2e injection, les pustules ont disparu ; les vestiges ont l'apparence de lichen scrofulosorum.

A la 3e injection, il ne persiste que les éléments folliculaires. Les lésion amygdaliennes sont cicatrisées.

A la 6e injection, les éléments folliculaires persistent toujours. Les ganglions inguinaux et cervicaux ne diminuent pas.

A la 9e injection, les éléments folliculaire laissent une cicatrice ponctiforme pigmentée.

Dose totale : 3 gr. 60.

b) **Avec le T. B. S. P. insoluble**

Obs. VI. — F. 1085, 17 ans. Accident primitif de la fourchette ; roséole, syphilides amygdaliennes. B. W. = +++.

La malade reçoit 12 injections de T. B. S. P. insoluble.

A la 1re injection, la roséole s'intensifie et devient confluente ; elle s'éteint le surlendemain.

A la 5e injection, cicatrisation des lésions amygdaliennes. L'accident primitif est également cicatrisé.

A la 12e injection tous les accidents ont disparu.

Dose totale : 2 gr. 40.

Obs. VII. — F. 1265, 23 ans. Syphilides érosives multiples périanales et vulvaires. Syphilides séborrhéïformes du cuir chevelu avec plaque d'alopécie peladique. B. W. = +++.

A la 1re injection, aucune modification.

A la 2e injection, trépomènes très mobiles dans la sérosité des lésions vulvaires.

A la 3e injection, épidermisation fragile et incomplète.

A la 4e injection, les lésions vulvaires sont asséchées ; la roséole est très effacée.

A la 6e injection, les syphilides érosives vulvaires sont épidermisées complètement ; il persiste à leur place une papule violacée très aplatie.

Dose totale : 1 gr. 80.

Obs. VIII. — F. 1299, 25 ans, syphilides psoriasiformes généralisées. B. W. = +++.

A la 2e injection, les éléments psoriasiformes s'aplatissent et pâlissent.

A la 4e injection, leurs squames se détachent facilement ; elles reposent sur des téguments souples non infiltrés.

A la 6e injection, il persiste à leur place une macule cuivrée.

Dose totale : 1 gr. 60.

En résumé, les composés bismuthiques ont une action rapide sur les lésions syphilitiques primaires et secondaires. Dès la 2e injection, l'évolution vers la guérison est manifeste. A ce moment les syphilides suintantes commencent à s'assécher. Elles sont épidermisées vers la 4e injection et cicatrisées aux environs de la 6e. La roséole pâlit rapidement ; cependant, dans certains cas (Obs. IV et VI) on observe, après la première injection, une exagération de la teinte rosée qui s'accompagne d'une légère élévation de température (voir 2e partie, art. « Fièvre »). Sa durée est éphémère.

Les syphilides papuleuses ou papulo-squameuses gardent leur infiltration jusqu'à la 4e injection. Elles disparaissent vers la 6e, en laissant une macule pigmentée, très persistante.

Les syphilides pigmentaires ne sont pas influencées.

L'adénopathie primaire ou secondaire est encore appréciable, à la palpation, après la 1re série d'injections.

On retrouve le bubon principal légèrement diminué de volume.

Les phénomènes généraux, céphalée, courbature, douleurs ostéocopes, s'atténuent dès la 2e injection pour disparaître définitivement.

De l'analyse de ces observations, il ressort que les sels solubles, injectés à des doses d'une teneur en bismuth propor-

tionnellement égale, paraissent nettement plus actifs que les sels insolubles. Leur action cicatrisante est manifeste le lendemain de la 1re injection et totale aux environs de la 4e ; mais ils ont un pouvoir stomatigène très accentué, et leur administration doit être espacée dans une mesure telle qu'ils perdent le bénéfice de leur avantage.

3° Syphilis tertiaire

a) Cutanée

Obs IX. — H. 1678, 63 ans. Glossite scléreuse superficielle, achilléens abolis ; pupilles irrégulières, réagissant normalement. Cicatrice ancienne de chancre. Ganglions inguinaux bilatéraux. Cicatrice, en coup de plomb, des deux jambes. B. W. = +++.

Le malade ignorant sa syphilis vient consulter pour une folliculite de la barbe.

Il reçoit 7 injections d'E. B. soluble.

A la 2e injection, l'état de la langue est stationnaire.

A la 4e injection, ses fissures se cicatrisent.

A la 7e injection, la langue est guérie. Il persiste seulement des zones opalescentes de leucoplasie.

Le malade quitte le service pour ne plus revenir.

Obs. X. — F. 14, 16 ans. Gomme syphilitique de la face externe de la jambe droite avec nodules tuberculo-squameux à la périphérie de la lésion. Syphilis héréditaire probable. B. W. = 0. La malade reçoit 10 injections d'E. B. soluble.

A la 2e injection, le centre de la lésion est détergé ; les tubercules périphériques sont encore infiltrés.

A la 4e injection, la gomme se comble par la profondeur ; les syphilides tuberculeuses ne sont plus infiltrées.

A la 6e injection, réparation complète.

Quelquefois les lésions gommeuses ou ulcéreuses de la période tertiaire, avant de se réparer, augmentent de surface dans les jours qui suivent la première injection. Leur extension temporaire est une manifestation de la réaction d'Herxheimer. Nous en avons observé un cas typique chez une malade atteinte de syphilide ulcéro-croûteuse ostréacée de la face externe du bras gauche. Deux moulages, exécutés avant et après l'intervention médicamenteuse, ont fixé ces modifications. Ils figurent au musée de l'hôpital St-Louis, dans la collection de notre maître (moulages n^{os} 3074 et 3075).

b) **Viscérale**

Aortite. — De nombreux auteurs ont signalé les résultats favorables qu'ils ont obtenus, avec le bismuth, sur les lésions cardio-vasculaires d'origine syphilitique.

Fournier et Guénot ont publié l'observation d'un anévrisme de l'aorte ascendante avec saillie préthoracique, qui se serait rapidememt affaissée après des injections de T. B. S. P. insoluble.

Laubry et F. Bordet ont traité la plupart des formes cliniques de l'aortique avec l'iodobismuthate de quinine (Aortites simples, ascendantes ou thoraciques postérieures, abdominales, ectasiques, avec angine de poitrine ; aortites plus ou moins compliquées d'insuffisance cardiaque ou rénale ou d'hypertension très accusée). Chez les sujets vierges de toute thérapeutique antérieure, ces auteurs ont obtenu l'amendement des troubles fonctionnels que le degré d'ancienneté ou l'étendue des lésions ne permettait cependant pas d'espérer. L'action des sels de bismuth leur a paru presque aussi rapide que celle des arsénobenzènes à forte dose : « L'amélioration se se

rait fait sentir dès la 4e ou 5e injection d'I. B. Q. à la dose de 2 ou 3 cc. bi ou tri-hebdomadaire » les signes fonctionnels seraient heureusement influencés dans la majorité des cas. Seuls, les signes physiques observés à l'oreille ou à l'écran, ne se modifieraient pas. Par contre le contrôle radioscopique leur a permis de vérifier « l'action d'arrêt qu'exerce le bismuth sur les lésions vasculaires pariétales » mais Laubry et F. Bordet signalent que ce médicament n'échappe pas à « la loi de l'affinité individuelle » ; il peut connaître des échecs. Pour conclure, ils préconisent le bismuth dans les cures d'entretien, après l'arséno-benzol ; « L'essentiel étant de faire admettre au malade la nécessité d'un traitement prolongé ». Ils réservent l'exclusivité de son emploi lorsque l'état du myocarde [aortite avec insuffisance cardiaque] contre-indique la médication arsénicale endoveineuse.

Pinard pense que le bismuth peut donner des mécomptes dans les cardiopathies accompagnées d'insuffisance rénale. Sans négliger son utilité complémentaire, il donne la préférence à l'arséno-benzol.

Nous avons observé une malade atteinte d'ectasie de l'aorte. Chez elle, les troubles fonctionnels se sont amendés dès qu'elle est parvenue à des doses suffisamment actives de novarsenobenzol ; mais ils sont reparus au cours du traitement par les sels de bismuth.

En voici l'observation :

Obs. XI. — F. 950, 60 ans. Ectasie aortique. Etat de mal angineux. Voix bitonale, toux coqueluchoïde sans expectoration. Antécédents syphilitiques. BW = 0.

Du 27 août au 30 décembre 1921, la malade est mise au novar. Elle reçoit progressivement :

2 fois 0.10 ; 1 fois 0.20 ; 1 fois 0.30 ; 2 fois 0.40 ; 2 fois 0.60; 1 fois 0.70 ; 2 fois 0.70 ; 2 fois 0.75 ; 4 fois 0.80.

Les crises dyspnéiques s'espacent aux environs de 0.60 et disparaissent presque complètement à 0.80.

Du 5 janv. 1922 au 25 janvier 1922, 20 inj. quotidiennes de cy. de Hg. à 0.01. Les quintes de toux reparaissent.

Du 27 janvier 1922 au 11 mars 1922. Nouvelle cure arsénobenzolique. 0.45, 0.60 ; 2 fois 0.75.

La malade présente une poussée de bronchite avec expectoration muco-purulente. L'état général est satisfaisant.

Du 17 mars 1922 au 18 juin 1922 : *15 Injections de sels de bismuth,* prescrits comme cure d'entretien (E. B. sol.)

A la 9e injection, Vertiges. *Toux coqueluchoïde sans expectoration.*

A la 13e injection, *Toux bitonale très nette.*

A la 15e injection, *Crises dyspnéiques nocturnes.*

Syphilis nerveuse. — Le bismuth a la réputation d'être particulièrement indiqué dans les manifestations nerveuses de la syphilis. L'action élective qu'on lui attribue est basée sur des faits expérimentaux et sur des propriétés physiques particulières.

Faits expérimentaux. — Fourcade, Jaloustre et Lemay ont observé que l'intoxication expérimentale de l'animal se manifestait, entre autres symptômes, par des phénomènes convulsifs. Le bismuth aurait donc une affinité pour les centres de la moelle allongée, qui se traduirait encore par une excitation génitale anormale. Emery et Morin ont constaté chez l'homme des résultats identiques. Ils ajoutent : « Nous croyons devoir dès maintenant citer un fait qui nous semble

pouvoir être interprété comme un signe de l'action du médicament sur les centres nerveux ; nous voulons parler de l'excitation génitale temporaire consécutive à chaque injection, chez certains sujets ».

Propriétés physiques particulières. — Aubry et Demelin ont décelé le bismuth dans le liquide céphalo-rachidien des malades en traitement. Fournier et Guénot ont pensé que la filtration du métal à travers des méninges pouvait expliquer son action élective.

Dans le domaine de la clinique, la plupart des syphiligraphes ont signalé les résultats intéressants qu'ils ont obtenus avec le bismuth. Marie et Fourcade ont traité un grand nombre de syphilis neurotropes : ils ont constaté que les lésions localisées étaient favorablement influencées ; en revanche, les lésions diffuses restaient insensibles. Fournier et Guénot ont vu s'atténuer et disparaître les douleurs fulgurantes de la période prétabétique dans les trois quarts des cas. Ces auteurs ont également noté la guérison ou la diminution de lésions oculaires diverses, de labyrinthites, une amélioration notable de paraplégie spasmodique, etc. De toutes les thérapeutiques qu'ils ont employées jusqu'à ce jour, ils estiment que le bismuth leur a donné « le plus grand nombre de beaux résultats ». L. Demelin a publié dans sa thèse une observation de méningite syphilitique où l'action du bismuth a été des plus évidentes.

Nous la résumons dans ses grandes lignes

Obs. XII. — (Empruntée à L. Démelin). — J..., 54 ans, syphilis datant de deux ans. Traitement antérieur : injections de Novar. Doses ignorées. Erythème arsénical consécutif.

22 septembre 1921, céphalée intense, vomissements.

23 septembre 1921, raideur de tout le corps. Le malade ne peut se lever.

26 septembre 1921, admis à l'hôpital : photophobie, céphalée continue, surtout intense dans la région frontale ; insomnies, raideur de la nuque, Kernig positif. Ventre souple. Pas de convulsions, pas de paralysies, pas de troubles de la sensibilité, pas de S. de Babinski. Réflexes normaux. Pas de nausées, pas de vomissements, pas de constipation. Le malade répond avec lucidité.

Raie méningitique nette, pas de trouble de la miction.

P. L. { Liquide jaune légèrement hypertendu.
Lympho = 400 par mm³.

30 septembre 1921, 3 jours après une injection de 0.30 de T. B. S. P. insoluble.

Atténuation de la céphalée.

P. L. { Liquide jaune non hypertendu.
Lympho = 38 par mm³.

1er octobre 1921, après la seconde injection, grosse amélioration. Le malade se lève et peut marcher.

2 Octobre 1921, après la 3e injection :

P. L. { Liquide clair.
Lympho = 12 par mm³.

17 Octobre 1921, après la 5e injection :

P. L. { Liquide clair.
Lympho = 7 par mm³.

Voici l'observation d'une de nos malades atteinte de tabès à la période préataxique et traitée par le bismuth depuis octobre 1921.

Obs. XIII. — H... Marthe, 47 ans, tabès à la période préataxique ; douleurs fulgurantes, abolition des achilléens. Réflexe à la lumière lent., S. de Romberg positif. B. W. = +++.

La malade refuse une ponction lombaire.

Du 29 avril 1921 au 30 juin 1921, 10 injections de Novar. dont 4 fois 0.75 B. W. = 0. Les douleurs fulgurantes sont exacerbées après chaque injection.

La malade est mise à l'iodure de K. et à la liqueur de Van Swieten.

Du 7 septembre 1921 au 27 octobre 1921, 9 injections de Novar. dont 4 fois 0.75.

Les douleurs fulgurantes sont toujours très accentuées, surtout le lendemain des injections.

27 octobre 1921, le traitement arsenical est suspendu. La malade est mise au T. B. S. P. insoluble.

Du 27 octobre 1921 au 27 décembre 1921, elle reçoit 20 injections. Les 14 premières à 0.20, les 6 dernières à 0.10. Les douleurs fulgurantes sont moins intenses.

4 janvier 1922, suspension momentanée du traitement pour maladie intercurrente (grippe).

Du 24 janvier 1922 au 15 mars 1922, 13 injections de T. B. S. P. à 0.20. B. W. = 0. Les douleurs s'atténuent toujours.

4 Avril 1922, examen somatique: Rotuliens normaux. Cubito-pronateurs, radio-périostés olécraniens normaux.

Achilléens abolis. Réflexes lumineux paresseux.

Les douleurs lombaires existent encore, mais sont de plus en plus atténuées. B. W. = 0.

Du 4 avril 1922 au 1er juillet 1922, 20 injections de T. B. S. P. à 0.20. A la fin de la série, la malade prend pendant un mois et demi deux cachets quotidiens de calomel-bismuth, se repose 1 mois et reprend à nouveau 80 cachets.

5 Janvier 1923, revient consulter ; elle marche mieux mais souffre encore. Son état général est meilleur et son entourage se plaît à le reconnaître. Les signes fonctionnels et généraux n'ont pas varié.

En somme le tabès n'a fait aucun progrès. Malgré un traitement bismuthique intense d'une durée de plusieurs

mois, l'état général est excellent, les douleurs persistent, mais moins accusées qu'avec le novar. La malade commence une nouvelle série de 20 injections d'iodobismuthate de quinine à 0.20.

* *

Si le bismuth a une action des plus nettes sur certaines manifestations nerveuses de la syphilis, il faut se garder de conclure qu'il constitue un agent thérapeutique électif. Cl. Simon et Bralez rapportent deux observations de syphilis neurotropes dont les premiers symptômes ont éclaté à la fin d'une série d'injections de sels de bismuth.

Dans la première, il s'agit d'une névrite optique d'origine spécifique, survenue après la 11e injection d'hydroxyde de bismuth à 0 20 chez une syphilitique ancienne. Elle a abouti à l'atrophie définitive du nerf. La possibilité d'une intoxication médicamenteuse a été envisagée (voir deuxième partie « Lésions oculaires »). Mais l'étiologie de la lésion a été confirmée par l'examen ophtalmoscopique.

Dans la deuxième, un syndrome de méningomyélite aiguë apparaît treize jours après la 12e injection d'hydroxyde de bismuth ; la malade meurt dans le coma.

Ces deux cas typiques de neurorécidive montrent jusqu'à quel point le bismuth, tel qu'on l'emploie aujourd'hui, est quantitativement insuffisant. Les doses tolérées par les malades sont très inférieures à celles qui, expérimentalement, sont stérilisantes : « On ne peut employer que les doses fractionnées alors qu'il faudrait pouvoir injecter six grammes en une seule fois chez un sujet pesant 60 kilogs » (Milian). Quelle ligne de conduite adopter en présence d'une

lésion nerveuse dont il faut éviter l'extension et l'organisation ? Nous pensons que l'on doit avoir recours à la médication arsenicale parce qu'elle permet d'atteindre plus vite les doses efficaces. « L'arsénobenzol a souvent des résultats si extraordinaires et si rapides que seul, il a qualité pour répondre à cette indication » (Milian). Pour circonscrire une lésion, pour limiter ses ravages tissulaires, il importe avant tout de ne pas temporiser ; il faut parvenir dans les délais les plus brefs aux doses actives. Telle est notre conclusion ; mais nous devons nous souvenir qu'il existe des syphilis neurotropes particulièrement graves dont l'évolution échappe à toute thérapeutique.

Néphrites syphilitiques. — Tzanck rapporte deux observations d'albuminuriques, intolérants à l'arsenic et au mercure, traités par les sels de bismuth. Les résultats thérapeutiques de cette médication auraient été satisfaisants. Cl. Simon a communiqué un cas de réactions d'Herxheimer rénale, guérie par le traitement bismuthique. Nous en donnons le détail dans la deuxième partie de notre travail. (Voir deuxième partie : « Albuminurie »).

Personnellement nous n'avons jamais observé de néphrite syphilitique franche. Nous avons constaté en échange que l'éther de bismuth soluble avait une action diurétique des plus nettes (Voir 11e partie « Fièvre »).

Diabète. — Enfin L. Bory cite un cas de diabète glycosurique évoluant chez un hérédosyphilitique, qui aurait été très amélioré par des injections de sels de bismuth.

Malades traités exclusivement par le bismuth

Voici des observations de malades traités exclusivement par le bismuth depuis le début de leur infection (novembre 1921).

Obs. XIV. — H. 1430, 44 ans. Accident primitif de la langue. BW = +++.

Du 15 novembre 1921 au 12 janvier 1922, 29 injections de T. B. S. P. à 0.20 chaque 4 jours.

Du 12 janvier au 3 février 1922, 3 semaines de repos.

Du 4 février 1922 au 8 mars 1922, 8 injections de T. B. S. P. à 0.20 chaque 5 jours B. W = 0.

Du 14 mars 1922 au 7 août 1922, 20 injections de T. B. S. P. à 0.30 tous les 8 jours. B. W = 0.

Du 7 août 1922 au 14 septembre 1922, 5 semaines de repos.

Du 14 septembre 1922 au 3 février 1923, 30 injections de T. B. S. P. à 0.30 espacées de 8 jours B. W = 0.

Etat général excellent. Réflexes normaux. Pas de manifestations cliniques de syphilis.

Obs. XV. — F. 1055, 42 ans, syphilides papuleuses du tronc et du visage. BW = +++.

Du 21 novembre 1921 au 21 décembre 1921, 12 injections de T. B. S. P. à 0.20 chaque 3 jours.

Du 21 décembre 1921 au 9 janvier 1922, 19 jours de repos.

Du 11 janvier 1922 au 9 juillet 1922, 32 injections de T. B. S. P. espacées de 5 jours.

La séroréaction se maintient négative pendant toute la durée du traitement.

Du 9 juillet 1922 au 21 août 1922, 1 mois 1/2 de repos. BW = 0.

Du 21 août 1922 au 8 octobre 1922, 8 injections d'E. B. soluble à 0.40 espacées de 8 jours.

Du 11 octobre 1922, la malade prend 60 cachets de calomel-bismuth (2 par jour pendant 1 mois).

Du 11 décembre 1922, BW = +.

Du 11 décembre 1922 au 27 février 1923, 17 injections de T. B. S. P. à 0.20 espacées de 5 jours.

B. W = 0. Etat général très satisfaisant.

Liséré gingival discret, pas d'anémie, pas de céphalée. Tous les réflexes marchent normalement.

Ces observations permettent de conclure que le bismuth peut être utilisé successivement comme traitement d'attaque et d'entretien. Si les injections sont correctement espacées, on peut poursuivre son administration pendant longtemps (18 mois), sans provoquer des symptômes d'intoxication ou d'intolérance. La séro-réaction se maintient négative et la syphilis reste muette.

Nous rapportons le cas d'une malade atteinte de syphilis secondaire, qui de son propre chef a suspendu tout traitement après 20 injections de T. B. S. P. avec B.W. O. 9 mois après elle est revenue, couverte de syphilides cutanées et muqueuses ; de plus, les réflexes rotuliens avaient disparu.

Obs. XVI. — F. 1070, 17 ans. Roséole ; syphilides papulo hypertrophiques vulvaires, réflexes normaux. BW = +++.

Du 16 novembre 1921 au 30 janvier 1922, 20 injections de T. B. S. P. espacées de 4 jours environ. BW = 0.

La malade quitte l'hôpital et ne se soigne plus pendant 9 mois. Elle revient le 21 novembre 1922 avec une récidive de syphilides papulo-hypertrophiques vulvaires, fourmillant de tréponèmes ; volumineux ganglions inguinaux.

Réflexes rotuliens abolis. — Achilléens normaux ; pupillaires normaux ; L. C. R. normal ; BW = +++.

Nous croyons inutile de discuter la possibilité d'une réinfection. Pour aussi actif que soit le bismuth, il est peu vraisemblable que 20 injections aient suffi à anéantir l'infection syphilitique. Il est plus juste d'admettre que la malade a présenté une *récidive*, des plus nettes *par insuffisance de traitement*. La modification des réflexes plaide en faveur de notre opinion. Pratiquement, cette observation prouve que l'on ne doit jamais interrompre l'administration du bismuth, quels que soient les résultats de la séro-réaction.

Arséno et hydrargyro résistances

Le bismuth est un agent thérapeutique complémentaire très utile dans le cas où le mercure et l'arsenic ont épuisé leur action. Les formes arséno et hydrargyro résistantes de la syphilis sont fréquemment jugulées par une cure de sels de bismuth. La littérature syphiligraphique abonde d'observations de ce genre. Milian rapporte le cas d'un homme de 30 ans couvert de syphilides papuleuses généralisées. Après un traitement d'attaque sérieux par le novar et l'huile grise, non seulement la réaction de Wassermann était totalement positive, mais encore le malade présentait sur la langue une syphilide papuleuse nummulaire, ulcérée en son centre ; en même temps, apparaissait une épicondylite droite avec empâtement périostique, accompagnée de douleurs nocturnes si violentes que tout sommeil était impossible. Dès la 2e injection de 0.20 de T. B. S. P. insoluble « l'amélioration était flagrante ; le malade retrouvait le sommeil, l'empâtement périostique diminuait. Après la 5e injection la guérison des accidents était obtenue ». L. Démelin cite le cas de

5 malades dont la syphilis résistait à tous les traitements. (l'un d'eux avait reçu en 4 ans plus de 700 injections arsenicales ou mercurielles) les lésions ont cédé à 4 injections de T. B. S. P. Trois mois après la 12e injection, la guérison s'était maintenue.

Voici l'observation détaillée d'un malade atteint d'une syphilis résistant au mercure et à l'arsenic, améliorée par le bismuth.

Obs. XVII. — G... Paul, 34 ans, syphilides tuberculocroûteuses du scrotum ; syphilides.

Kératosiques palmaires. BW. = +++.

Du 3 mars 1922 au 1er juin 1922, le malade reçoit 10 injections endoveineuses de novar 0.30, 0.45, 0,60, 0.60, 0.60, 0.65, 0.65, 0.75, 0.85, 0.90. Les syphilides kératosiques palmaires sont à peine affaissées.

Du 6 juillet 1922, le malade revient avec un ictère très foncé ; mis aux cachets de calomel bismuth n° 60.

Du 11 juillet 1922, BW = 0.

Du 1er septembre 1922, 80 cachets de calomel-bismuth.

Du 1er novembre 1922, le malade reçoit 8 injections d'huile grise à 0.07.

Du 15 novembre 1922, les lésions papuleuses des mains sont en légère augmentation.

Du 16 novembre 1922 au 26 décembre 1922, mis à l'iodure de potassium (3 gr. par jour).

Du 18 janvier 1923, BW = +++. Le malade reçoit 20 injections de T. B. S. P. insoluble chaque 5 jours.

Du 12 février 1923, BW = 0. Les lésions palmaires sont guéries après la 5e injection.

* * *

A côté de cette observation si démonstrative nous nous devons de rapporter le cas suivant : Une malade se pré-

sente avec une ulcération syphilitique typique large de 6 cm., haute de 8 cm. environ, découpée en jeu de patience, siégeant sur la face externe de la jambe gauche ; BW = +++. Elle reçoit 18 injections d'iodobismuthate de quinine à la dose de 0.20 chaque 2 jours. A la 18e injection, l'ulcération n'a pas varié notablement d'aspect. Sa périphérie est bordée d'un liséré nacré cicatriciel ; mais, si son extension est arrêtée, sa cicatrisation est presque négligeable. Cette malade présente en outre une gingivite bismuthique, qui traduit nettement son degré d'imprégnation médicamenteuse. On suspend l'administration du bismuth et on lui fait une série d'injections intraveineuses de novar. Dès la 3e (0.60) la lésion a diminué de moitié ; à la 6e, elle est entièrement réparée. Nous savons combien les ulcérations tertiaires des jambes sont souvent longues à cicatriser. Cependant, nous sommes obligés de reconnaître, dans le cas présent, qu'après un mois de traitement bismuthique la modification de la lésion était insignifiante. Enfin, l'action du novar s'est manifestée si rapidement, que nous ne croyons pas devoir attribuer la lenteur de la réparation à la forme clinique de l'ulcération, mais à sa résistance aux sels de bismuth.

En définitive, il paraît exister d'une part, des syphilis résistant à l'arsenic et au mercure qui sont améliorées par le bismuth ; d'autre part, des syphilis résistant au bismuth qui seraient améliorées par l'arsenic.

4°. — *ACTION SUR LE BORDET WASSERMANN*

La séro-réaction des syphilis récentes est rapidement modifiée par les sels de bismuth. La majorité de nos observations de chancre et de roséole montre que la courbe sérologique fléchit dès la première série de 20 injections à 0.20 cgrs. Sa décroissance ne s'effectue pas en lysis ; elle décrit des oscillations à la manière d'une fièvre rémittente ; elle passe successivement par des phases de positivité partielle ou totale et de négativité instable avant d'être franchement négative.

D'une manière générale, ce mouvement s'ébauche plus vite avec les sels solubles (E. B.).

Nous nous excusons de ne pas produire une statistique. Nous estimons que sa précision mathématique est trompeuse et ne répond pas à l'interprétation exacte des résultats. L'âge, l'intensité, la virulence de la syphilis, l'infidélité et l'indiscipline des malades constituent un ensemble de facteurs trop variables pour supporter une comparaison rigoureuse.

Nous préférons nous baser sur des observations typiques.

Si nos conclusions ont plus de marge, leur expression est plus fidèle à la réalité des faits.

Voici des syphilis primaires et secondaires traitées :

a) par l'éther de bismuth soluble :

b) par le tartrobismuthate de sodium et de potassium insoluble.

a) **Ether de bismuth soluble.**

Obs. XVIII. — H. 1679, 37 ans. Accident primitif diphtéroïde de l'angle frénopréputial droit avec adénopathie. Nombreux tréponèmes. Le traitement est entrepris à la période présérologique.

18 mai 1922, avant tout traitement, B. W. = 0.
25 mai 1922, après la 2e injection à 0. 40, B. W. = ++.
2 juin 1922, après la 4e injection à 0. 40, B. W. = +.
22 juin 1922, après la 7e injection à 0, 40 B. W. = 0.

La séro-réaction a été légèrement réactivée entre la 2e et la 5e injection ; elle est devenue négative à la 7e. Le malade, se fiant à sa guérison apparente, quitte l'hôpital.

Obs. XIX. — H. 1676, 19 ans, Chancre mixte avec bubon inguinal gauche.

10 avril 1922, avant tout traitement B. W. = +++.
27 avril 1922, après la 4e injection de 0, 40 B W. = ++.
4 mai 1922, après la 6e injection de 0, 40 B. W. = +++.
7 mai 1922, après la 7e injection de 0, 40 B. W. = ++.
15 mai 1922, après la 9e injection de 0, 40, B. W. = +.
23 mai 1922, après la 11e injection de 0, 40, B. W. ++.
8 juin 1922, après la 15e injection de 0, 40, B. W. = 0.

Obs. XX. — F. 1208, 17 ans, roséole *récente* ; syphilides papulo-érosives vulvaires ; nombreux tréponèmes.

21 mai 1922, avant tout traitement, B. W. = +++.
6 juin 1922, après la 4e injection à 0, 40, B. W. = +++.
15 juin 1922, après la 6e injection à 0.40, B. W. = +.
19 juin 1922, après la 7e injection à 0.40, B. W. = +++.
1er juillet 1922,après la 9e injection à 0,40, B. W. = +.
19 juillet 1922, après la 12e injection à 0.40 B. W. = 0.
3 octobre 1922, la malade a interrompu le traitement à la 12e injection ; elle revient aujourd'hui avec une grossesse de 2 mois.
4 octobre 1922, après 2 mois sans traitement, B W. = +.

Obs. XXI.— F. 1400, 21 ans, roséole *en voie de disparition* ; syphilides opalescentes des amygdales, érosives de la vulve ; céphalée à paroxysmes nocturnes ; chute de la queue des sourcils ; alopécie en clairière de la chevelure.

30 novembre 1922, avant tout traitement, B W. = +++.
14 décembre 1922, après la 4e injection à 0.40, B. W. = +++.
1er janvier 1923, après la 8e injection à 0.40, B. W = ++.
11 janvier 1923, après la 10e injection à 0. 40, B. W. = +++.
4 fév. 1923, 10 jours après la 12e injection à 0.40, B. W. = 0.

En définitive, l'action de l'éther de bismuth soluble sur la courbe sérologique se manifeste :

1°) dès la quatrième injection à la période du chancre.

2°) entre la 6e et la 8e à la période secondaire.

C'est du moins ce que nous avons constaté habituellement dans le service de notre Maître.

Le B. W. devient négatif entre la 12e et la 15e injection, deux mois environ après le début du traitememt. L'observation n° XX montre qu'il est redevenu partiellement posisitif deux mois et demi après la cessation.

b) **Avec le tartrobismuthate de sodium et de potassium insoluble.**

Obs. XXII. — H. 1519, 23 ans, accident primitif de la verge ; tréponèmes nombreux.

2 janvier 1922, avant tout traitement, B. W. = +.
9 janvier 1922, après la 4e injection à 0.20, B. W. = ++.
25 février 1922, après la 16e injection à 0.20, B. W. = 0.
Le traitement a été interrompu après la 16e injection.
13 mars 1922, 15 jours après la dernière injection, B. W. = 0.
14 avril 1922, un mois et demi après la dernière injection, B. W. = 0.

25 mai 1922, trois mois après la dernière injection, B. W. = + ?
13 juillet 1922, quatre mois et demi après la dernière injection, B. W. = 0.

Obs. XXIII. — H. 1430, 44 ans, accident primitif de la langue âgé de 27 jours.

14 novembre 1921 avant tout traitement B. W. = +++.
24 nov. 1921 après la 6e injection à 0.20, B. W. = +++.
8 décembre 1921, après la 12e injection à 0.20, B. W. = +++.
21 décembre 1921, après la 16e injection à 0.20, B. W. = 0.
2 janvier 1922, après la 20e injection à 0.20, B. W. = +++.

Obs. XXIV. — F. 1070, 17 ans, Roséole ; syphilides papulohypertrophiques vulvaires.

15 novembre 1921, avant tout traitement, B. W. = +++.
30 novembre 1921, à la 8e injection de 0. 20. B. W. = +++.
24 décembre 1921, après la 12e injection de 0.20, B. W. = ++.
30 décembre 191, après la 14e injection de 0.20, B. W. = +++.
16 janvier 1922, *après 15 jours de repos*, B. W. = 0.
31 janvier 1922, après la 19e injection à 0.20, B W. = 0.

La malade quitte l'hôpital ; elle abandonne tout traitement pendant 9 mois. Elle revient le 10e mois avec une rechute de ces accidents secondaires.

11 novembre 1922, après 9 mois sans traitement, B. W = +++.

Obs. XXV. — F. 1055, 52 ans, syphilides papulo-squameuses du tronc et de la face ; syphilides érosives vulvaires et anales.

21 novembre 1921, avant tout traitement, B. W. = +++
4 déc. 1921, après la 5e injection à 0.20, B. W. = +++.
12 déc. 1921, après la 9e injection à 0.20, B. W. = +++.
19 déc. 1921, après la 11e injection à 0.20, B. W. = +++.
22 déc. 1921, après la 12e injection à 0,20, B. W. = +++.
8 janvier 1922, *après 15 jours de repos*, B. W. = +++.
13 février 1922, après la 20e injection à 0.20, B. W. = 0,

Obs. XXVI. — H. 1709, 29 ans, alopécie en clairière ; syphylide pigmentaire du cou ; *Roséole de retour*. Accident primitif il y a 6 mois ; n'a jamais été traité.

19 juin 1922, avant tout traitement, B. W. = +++.

26 juin 1922, après la 2e injection de 0,20, B. W. = +++.

30 août 1922, après la 13e injection de 0.20. B. W. = +.

2 oct. 1922, après la 19e injection de 0.20, B. W. = 0.

Le B. W. est négativé 3 mois après le traitement, mais le malade ne reçoit, depuis le 17 juillet, qu'une injection tous les 8 jours. Le traitement est continué sans période de repos.

27 nov. 1922, après la 26e injection à 0.20, B. W. = 0.

21 janvier 1923, après la 33e injection à 0.20, B. W. = 0.

13 mars 1923, après la 38e injection à 0.20, B. W. = 0.

En somme, l'action du bismuth est peut-être moins marquée avec les sels insolubles. Cependant d'une manière générale, la courbe sérologique commence ses oscillations avant la 20e injection, c'est-à-dire 2 mois environ après le début du traitement. Dès ce moment, si les injections sont régulièrement continuées, le B. W. devient vite négatif et se maintient tel (obs. XIV et XV). Toutefois nous avons une impression qui chaque jour se confirme davantage : si la médication bismuthique modifie rapidement les réactions humorales, son action n'est pas durable (obs. XVI et XX). Pratiquement, il faut poursuivre, avec persévérance, la lutte contre la syphilis, pendant les premières années de l'infection, quels que soient les résultats de la séro-réaction. *On ne doit jamais abandonner le traitement d'un malade après une réaction de fixation négative, obtenue dès une seule série d'injections.*

A la période tertiaire, la courbe sérologique se modifie

quelquefois après 20 injections, mais plus souvent, elle persiste, nettement positive, pendant les premiers mois du traitement.

Influence du bismuth sur les séro-réactions rebelles à l'arsenic et au mercure

Voici l'observation d'un malade dont le B. W. a toujours été positif total jusqu'à l'apparition du bismuth. Malgré un traitement ininterrompu et poursuivi inlassablement pendant 2 ans, la séro-réaction s'est montrée rebelle à l'arsenic et au mercure. Dès les premières injections de sels de bismuth, elle a marqué un fléchissement très notable, passant de B. W. = +++ à B. W. = 0. Puis, insensiblement, comme si elle s'était adaptée à cette médication nouvelle, elle est redevenue positive.

Obs. XXVII. — P. H. 1805, 33 ans. Syphilis remontant à l'âge de 20 ans. Le malade veut savoir s'il est guéri. Il n'accuse aucun trouble ; ses réflexes marchent ; son cœur et sa tension sont normaux ; ses pupilles sont égales. Pas de lésion cutanée.

Pour tout traitement, il a absorbé des pilules pendant les trois premières années de sa maladie.

On fait une prise de sang : résultat B. W. = +++.

Du 25 septembre 1919 au 30 octobre 1921, il reçoit successivement :

7 injections intraveineuses de 914 (2 fois, 0.90).

B. W. = +++.

8 injections intramusculaires d'huile grise.

B. W. +++.

9 injections intra veineuses de 914 (2 fois 0.90 — 2 fois 1,05 — 2 fois 1,20).

B. W. = +++.

Il absorbe de la liqueur de Van Swieten, pendant un mois.

B. W. +++.

8 injections d'huile grise.

B. W. = +++.

12 injections intraveineuses de 914 (3 fois 0.90 — 2 fois 1,05 — 3 fois 1,20).

B. W. +++.

Il absorbe 60 pilules Dupuytren en un mois.

8 injections intraveineuses de 914 (3 fois 0,90).

B. W. = +++.

8 injections d'huile grise.

B. W. +++.

30 octobre 1921, le malade est mis aux sels de bismuth (T. B. S. P. insol.).

A la 7e injection à 0,20.

B. W. = 0.

22 janvier 1922, A la 20e injection.

B. W. = +++.

Du 26 février 1922 au 30 mai 1922. 2e série de 20 injections de T. B. S. P. à 0.20.

1er juin 1922, après la 20e injection.

B. W. = +++.

Juin, juillet 1922. 7 injections d'E. B. soluble.

27 juillet 1922, après la 7e injection.

B. W. = +.

Le malade a une stomatite si intense que l'on doit suspendre la médication bismuthique.

Août-septembre 1922, 60 cachets de calomel-bismuth à raison de 2 cachets par jour de 0.01 cgr. par cachet.

17 octobre 1922, B. W. = +++.

30 injections intraveineuses de cyanure de mercure à 0,01 par I. V.

25 novembre 1922, B. W. = +++.

L. Démelin rapporte deux cas de séro-réaction résistant à l'arsenic et au mercure. L'un d'eux aurait été favorablement influencé par le bismuth.

Personnellement, nous avons observé que les courbes sérologiques de trois malades insensibles à des doses massives et prolongées de novarsénobenzol et d'huile grise, restaient toujours positives malgré l'adjonction d'un traitement bismuthique intense.

ACTION SUR LA FORMULE SANGUINE (ANÉMIE SYPHILITIQUE)

Les sels de bismuth, utilisés dans le traitement de la syphilis, déterminent-ils des modifications sanguines ?

Nous avons essayé de résoudre cette question avec la collaboration de M. Lelong, interne des hôpitaux. En réalité elle vise deux ordres de faits :

a) Le traitement bismuthique a-t-il une action sur l'anémie syphilitique ? Agit-il sur ce symptôme de la syphilis comme sur les autres ?

b) D'autre part, est-il capable — comme certains auteurs l'ont affirmé (Ducrey, Emery et Morin) — de créer *par lui-même* une anémie toxique ?

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que la première question. (*a*) Nous réserverons pour la seconde (*b*) un développement ultérieur (voir II[e] partie art. « Anémie »).

Nos observations se rapportent à deux malades atteintes

de syphilis secondaire. Notre choix est justifié par le fait que l'anémie syphilitique est surtout intense à cette période, et plus marquée chez les femmes. La première (obs. XXVIII) a été traitée par le T. B. S. P. insoluble ; la seconde (obs. XXIX) par l'E. B. soluble.

Nous avons pratiqué au cours du traitement des examens de sang en série. Nous avons noté, à chacun d'eux, le taux de l'hémoglobine à l'échelle colorimétrique de Tallqwist, le nombre des hématies et des leucocytes et la résistance globulaire.

Voici les résultats que nous avons observé :

1° Avec le T. B. S. P.

Obs. XXVIII. — F. 1404, 19 ans, domestique ; elle est admise le 2 octobre 1922 pour des lésions vulvaires qu'elle présente depuis 15 jours environ. Il s'agit d'une syphilis secondaire avec syphilides érosives et œdème de la vulve s'accompagnant de roséole typique ; hypertrophie des amygdales, pas de céphalée, pas de douleurs ostéocopes. Micropolyadénopathie généralisée.

L'état général de la malade est un peu florissant, elle mesure 1 m. 58 et ne pèse que 46 kg. 200.

Examen des poumons. — Submatité dans la zone d'alarme droite ; expiration soufflante et prolongée, sans bruits adventices après la toux. La malade tousse peu et ne crache pas. Cœur normal.

La rate est percutable sur trois travers de doigt.

Foie et urines normaux.

Réflexes normaux.

Les antécédents personnels et héréditaires n'offrent aucune particularité intéressante.

On trouve à l'examen hématologique, pratiqué avant tout traitement :

Hémoglobine : 70.

Globules rouges : 3.450.000.

Globules blancs : 9.200.

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 58 0/0.

Polynucléaires éosinophiles : 10 0/0.

Polynucléaires basophiles : 0

Lymphocytes : grands : 9 0/0 ; moyens : 5 0/0 ; petits : 18 0/0.

Notre malade présente donc une anémie telle qu'on l'observe dans la syphilis secondaire, avec les caractères qui lui sont classiquement attribués : anémie d'intensité moyenne, sans anisocytose, sans anisochromie, sans poïkilocytose, avec hyperleucocytose légère. Le B. W. est positif +++.

Le tableau suivant montre quelles ont été les modifications de la formule sanguine au cours du traitement.

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
5 oct. 1922	Avant tout traitement	Hémo : 70 Gl. R. : 3.450.000 Gl. B. : 9.200	Normale		46 k. 200	
6 oct. 1922	1re inj. T. B. S. P. 0 20 cgrs					Le soir de l'injection T° : 37° 2
7 oct. 1922		Hémo : 65 Gl R. : 3.280.000 Gl. B. : 9.500				T° : 38° 8
10 oct. 1922	2e inj. T. B. S. P. 0 20 cgrs					
11 oct. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.350.000 Gl. B. : 9.600		Œdème vulvaire diminué. La roséole pâlit ; les érosions vulvaires suintent moins.		
14 oct. 1922	3e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs	Hémo : 70 Gl. R. : 3.500.000 Gl. B. : 10.000			46 k. 800	
18 oct. 1922	4e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs			Roséole disparue ; Syphilides érosives presque épidermisées		
21 oct. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.500.000 Gl. B. : 9.900			47 k.	Liseré bismuthique discret sur incisives inférieures médianes
24 oct. 1922	5 inj. T. B. S P. 0.20 cgrs					La 5e inj. est retardée de 2 jours à cause du liseré.

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
26 oct. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.700.000 Gl. B. : 10.000				
28 oct. 1922	6e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs				47 k. 250	
2 nov. 1922	7e inj. T B. S. P. 0.20 cgrs	Hémo : 75 Gl. R. : 3.800.000 Gl. B. : 9.500	Normale Hi à 4,6 Ht à 4,2			
7 nov. 1922	8e inj. T. B. S. P. 0.20 crgs				47 k. 800	
11 nov. 1922	9e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs			B. W. : +++		Liseré bismuthique disparu
15 nov. 1922	10e inj T. B. S. P. 0.20 cgrs					
16 nov. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.750.000 Gl. B. : 10.800			48 k. 400	
19 nov. 1922	11e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs					
20 nov. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.800.000 Gl. B : 10.600				Malgré le mauvais état de la denture pas de stomatite
23 nov. 1922	12e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs	Hémo : 75 Gl. R. : 3 850.000 Gl. B. : 10.000		B. W. : 0		

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
28 nov. 1922	13e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs	Hémo : 80 Gl. R. : 3.810.000 Gl. B. : 9.500				
4 déc. 1922	14e inj. T. B. S. P. 0 20 cgrs					Liseré gingival discret
5 déc. 1922		Hémo : 85 Gl. R. : 3.950.000 Gl. B. : 9.600		B. W. : ++	49 k. 700	
10 déc. 1922	15e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs					
11 déc. 1922		Hémo : 85 Gl. R. : 4 100.000 Gl. B. : 8.400	Normale Hi à 4,6 Ht à 3,8			
15 déc. 1922	16 inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs					
19 déc. 1922	17e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs			B. W. : 0	49 k. 500	
23 déc. 1922	18e inj, T. B. S. P. 0.20 cgrs					
29 déc. 1922	19e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs					
2 janv. 1923	20e inj. T. B. S. P. 0.20 cgrs	Hémo : 85 Gl. R. : 4.090.000 Gl. B. : 8.500				
9 janv. 1923		Hémo : 85 à 90 Gl. R. : 4.150.000 Gl. B. : 7.000		B. W. : 0	51 k.	Pas de stomatite

En résumé, nous avons vu chez cette malade que :

a) *l'anémie initiale, due à l'infection syphilitique, devient d'abord plus intense après la première injection de T. B. S. P. insoluble (le nombre des globules rouges s'abaisse de 3.450.000 à 3.280.000 ; le taux de l'hémoglobine diminue parallèlement de 70 0/0 à 65 0/0.*

b) *Dès la 2e injection, le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine croît régulièrement et progressivement pour atteindre après la 20e 4.150.000 globules et 85 0/0 d'hémoglobine.*

c) *Pendant la durée du traitement, la résistance globulaire des hématies déplasmatisées ne subit aucune modification et demeure normale.*

d) *Le poids augmente régulièrement.*

Cette observation nous permet de dire que le T. B. S. P. insoluble, injecté à la dose de 0,20 renouvelée tous les 5 jours, pendant trois mois environ, (ce qui représente une dose globale de 4 gr. répartie en 20 injections). N'a eu aucune action anémiante sur l'organisme.

Bien au contraire, son action thérapeutique s'est exercée efficacement sur l'anémie syphilitique.

Ajoutons enfin, *et nous croyons ce fait capital*, que notre malade n'a présenté au cours du traitement *aucun signe d'intoxication bismuthique (pas de stomatite,* pas de céphalée, pas d'amaigrissement).

La chute hématique observée le lendemain de la 1re injection ne nous paraît pas due à des phénomènes d'ordre toxique; elle exprimerait peut-être une modalité de la réaction d'Herxheimer, (d'autant que la malade présentait, ce

même jour, une élévation de température de 2°) ; et elle serait provoquée par la première intervention médicamenteuse. Nous ne l'avons jamais plus constatée le lendemain des injections suivantes. Nous n'émettons d'ailleurs cette hypothèse que sous toute réserve.

2° Avec l'E. B. soluble.

Obs. XXIX. — F. 1395, 42 ans, ménagère. Accident primitif du col de l'utérus, syphilides érosives de la vulve, syphilides papuleuses du tronc et de la face. Micropolyadénopathie généralisée. Céphalée frontale intense depuis trois jours à paroxysmes nocturnes.

Cœur, poumons, foie, reins normaux.

Examen des réflexes :

Rot. gauche : vif.

Rot. droit : normal.

Achilléens : normaux.

Pupilles irrégulières, élliptiques, à grand axe supéro-inférieur, réagissant normalement à la lumière.

La rate est percutable sur une hauteur de trois travers de doigt :

Aucun détail particulier dans les antécédents personnels et héréditaires. Numération globulaire pratiquée avant tout traitement :

Hémoglobine : 80.

Globules rouges : 3.680.000.

Globules blancs : 7.000.

Résistance globulaire normale.

Le tableau suivant montre les modifications sanguines au cours de la progression du traitement.

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
9 oct. 1922	Avant tout traitement	Hémo : 80 Gl. R. : 3.680.000 Gl. B. : 7.000	Normale			
10 oct. 1922	1re inj. E. B. 0.40 cgrs				51 k. 600	T° : 37° 6
11 oct. 1922		Hémo : 80 ou 75 Gl. R. : 3.300.000 Gl. B. : 6.300				T° : 39° 2
13 oct. 1922		Hémo : 60 Gl, R. : 3.500.000 Gl. B. : 7.000		L'éruption a sensiblement pâli		
14 oct. 1922	2e inj. E. B. 0.40 cgrs					
15 oct. 1922		Hémo : 80 Gl. R. : 3.600.000 Gl. B. : 9.000		Les lésions vulvaires sont asséchées.		
18 oct. 1922	3e inj. E. B. 0.40 cgrs					
19 oct. 1922		Hémo : 80 Gl. R. : 3.720.000 Gl. B. : 9.900		Les papules ont une coloration bistrée. Leur saillie est moins apparente	50 k. 900	Liseré bismuthique intense occupant le collet de toutes les dents inférieures.
24 oct. 1922	4e inj. E. B. 0.40 cgrs					La 4e inj. est retardée à cause du liseré

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
25 oct. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.400.000 Gl. B. : 7.000				
31 oct. 1922	5e inj, E. B. 0.40 cgrs			Les papules sont complètement aplaties		Pigmentation intense de la muqueuse jugale en regard des mol. inf. D.
1er nov. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.350.000 Gl. B. : 8.000	Normale			
5 nov. 1922	6e inj. E. B. 0.40 cgrs					
10 nov. 1922	7e inj. E. B. 0.40 cgrs					
15 nov. 1922	7e inj. E. B. 0.40 cgrs			B. W. : + ?		
18 nov. 1922		Hémo : 75 Gl. R. : 3.390.000 Gl. B. : 7.800	Légèrement diminuée	Il persiste à la place des papules une pigmentation bistre		Pigmentations ardoisées des muqueuses de la bouche
19 nov. 1922		Hémo : 70 à 75 Gl. R. : 3.300.000 Gl. B. : 10.800				
20 nov. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.250.000 Gl. B. : 10.800				

DATES	DOSES	FORMULE SANGUINE	RÉSISTANCE GLOBULAIRE	ACTION THÉRAPEUTIQUE	POIDS	OBSERVATIONS
21 nov. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.150.000 Gl. B. : 7.000				
22 nov. 1922	9e inj. E. B. 0.40 cgrs	Hémo : 70 Gl. R. : 3.140.000 Gl. B. : 9.000			49 k. 200	
23 nov. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.180.000 Gl. B. : 10.500				
24 nov. 1922		Hémo : 65 Gl. R. : 3.100.000 Gl. B. : 9.000				
28 nov. 1922	10e inj. E. B. 0.40 cgrs	Hémo : 70 Gl. R. : 3.200.000 Gl. B. : 9.600				
29 nov. 1922		Hémo : 70 Gl. R. : 3.200.000 Gl. B. : 10.200				
3 déc. 1922	11e inj. E. B. 0.40 cgrs	Hémo : 70 Gl. R. : 3 000.000 Gl. B. : 8.400		B. W. : 0		Ulcération comme une pièce de 10 sous en regard de la dent de sagesse inf. droite
8 déc. 1922	12e inj. E. B. 0.40 cgrs	Hémo : 65 Gl. R. : 2 940.000 Gl. B. : 8.400	Normale		48 k. 600	Teint terreux ; conjonctives pâles ; souffle jugulaire, asthénie

Le traitement est suspendue le 8 décembre 1922.

26 décembre 1922, 18 jours après la dernière injection d'E. B soluble.

Hémo : 70.

Gl. R. : 3.760.000.

Gl. B. : 7.200.

30 décembre 1922, 22 jours après la dernière injection.

Hémo : 70.

Gl. R. : 3.910.000.

Gl. B. : 6.000.

Cette observation nous permet de constater :

a) *Une chute brusque du nombre des globules rouges le lendemain de la première injection d'E. B, phénomène déjà envisagé dans l'obs. XXVIII et que nous rattachons hypothétiquement à une modalité de la réaction d'Herxheimer.*

b) *Une période stationnaire pendant laquelle il existe une récupération sensible des globules rouges (de 3.300.000 à 3.720.000).*

c) *Puis, après la 4e injection, apparition d'un certain degré de stomatite bismuthique. Parallèlement, abaissement du taux de l'hémoglobine : 80 0/0 à 75 0/0 ; hypoglobulie : 3.720.000 ; globules rouges, à 3.400.000 ; léger amaigrissement : 51 kg. 600 à 50 kg. 900. La cicatrisation des lésions muqueuse est achevée depuis la 3e injection.*

d) *Pigmentation ardoisée plus intense des muqueuses de la bouche. Accentuation progressive de l'anémie.*

Diminution du taux de l'hémoglobine (de 75 0/0 à 65 0/0).

Diminution des globules rouges (3.400.000 à 2.940.000).

Diminution du poids (de 50 kg. 900 à 48 kg. 600).

La résistance globulaire reste normale ; le B. W. est devenu négatif.

e) *Dès la suspension du traitement : augmentation du taux de l'hémoglobine (65 0/0 à 70 0/0) ; augmentation des globules rouges (2.940.000 à 3.910.000). Parallèlement la stomatite disparaît.*

Cette observation est plus complexe que la précédente, mais l'analyse correcte des faits nous oblige à distinguer ;

1° Une première phase dans laquelle le nombre des globules rouges augmente régulièrement. *L'anémie syphilitique cède progressivement* ;

2° Une deuxième phase dans laquelle le nombre des globules rouges diminue. Sa chute coïncide avec l'apparition d'une *stomatite*. C'est là un fait d'un ordre tout autre, que nous discuterons dans un développement ultérieur (voir II[e] partie, art. « Anémie »).

* * *

Nous nous croyons en droit de conclure, grâce à ces deux observations, que le bismuth n'a aucune action néfaste sur l'anémie syphilitique secondaire. Bien au contraire, il paraît assurer l'amélioration progressive de ce symptôme.

DEUXIÈME PARTIE

RÉACTIONS DE LA BISMUTHOTHÉRAPIE

Pour exposer la seconde partie de notre travail suivant un ordre conforme à la clinique, nous adopterons la classification suivante :

1° Réactions locales et générales fréquentes ;

2° Réactions exceptionnelles.

1° *RÉACTIONS FRÉQUENTES*

A) Locales

1° Au siège de l'injection

a) *Avec le T. B. S. P. insoluble.* — Il importe de différencier les réactions dues au bismuth, des fautes de technique opératoire.

Réactions dues au bismuth. — Généralement, si les injections de T. B. S. P., strictement intra-musculaires, sont douloureuses, elles ne le sont jamais le premier jour ; elles le deviennent 36 ou 48 heures après la piqûre et les jours

suivants. Ce fait prouve que la douleur est due, non pas au médicament, car elle devrait être immédiate, mais à la réaction inflammatoire que détermine l'absorption : tantôt contusive, le malade la compare à la sensation provoquée par un coup de bâton ; tantôt phlegmasique, elle s'accompagne alors de gonflement et d'empâtement des masses musculaires, avec exsudation pseudophlegmoneuse de sérosité, chaleur des téguments, sensation d'élancement, fièvre. Dans ces cas, heureusement rares, l'alitement s'impose. Le pronostic est cependant bénin ; nous n'avons jamais constaté de collections purulentes, ni d'escarre.

Les masses musculaires, traumatisées par un grand nombre d'injections, subissent des modifications tissulaires importantes. L'aiguille, en pénétrant dans la fesse, heurte de « vieux foyers d'absorption » particulièrement résistants et douloureux. L'opérateur sent, dans les doigts, le crépitement du tissu sclérosé qui se laisse difficilement traverser et distendre par l'injection. On blesse plus fréquemment les vaisseaux, comme si des néoformations vasculaires en avaient accru le nombre.

Réactions provoquées par une faute de technique. — Lorsque le malade est injecté en position assise, les douleurs ressenties au moment de l'injection sont provoquées par l'excitation accidentelle du rameau du N. fessier supérieur. Elles n'ont pas de conséquences tardives.

Des nodosités de volume variable surviennent après une injection déposée dans le tissu cellulaire sous-cutané. Elles se résorbent lentement et sont gênantes pour le malade. Cette faute, outre la douleur tenace qu'elle provoque, diminue très notablement l'efficacité thérapeutique du médi-

cament. Le bismuth s'enkyste à la manière d'un corps étranger et son absorption est presque nulle.

La blessure d'une veine peut produire un hématome soit inter-aponévrotique, soit sous-cutané. Une large tache violette, ecchymotique, s'étale alors sous le tégument de la fesse, le long du facia lata, débordant quelquefois la face antérieure de la cuisse, jusqu'à la partie la plus interne du triangle de Scarpa. Nous avons noté ce cas chez une petite malade.

Nous n'insisterons pas sur les conséquences d'une injection poussée dans une veine.

b) *Avec l'E. B. soluble.* — Tel qu'il est préparé aujourd'hui, ce sel, même en injection strictement intra-musculaire, éveille des réactions locales douloureuses dont l'intensité exige la suspension momentanée du traitement.

La solution d'éther de bismuth n'est vraisemblablement pas la cause directe de ces phénomènes réactionnels ; du reste leurs caractères cliniques le prouvent. Ils ne se manifestent jamais au début du traitement, les masses musculaires étant encore intactes et possédant tout leur pouvoir d'absorption. Ils apparaissent plusieurs heures après l'injection, le plus souvent le lendemain. Ils s'accompagnent enfin de réactions générales avec élévation de la température, sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir. (Voir art. « Fièvre »).

Localement, on note l'empâtement des tissus, avec augmentation du volume de la fesse ; il traduit l'exsudation abondante de sérosité, due à la réaction inflammatoire de l'absorption médicamenteuse. Les malades accusent des douleurs lancinantes, exacerbées par la palpation, phleg-

masiques, avec gêne de la marche, et gêne même dans le lit ; leur intensité peut empêcher le sommeil. Ces phénomènes s'amendent en 4 à 6 jours, et tout rentre dans l'ordre.

Nous signalerons encore une particularité des sels solubles; parfois les malades atteints d'un début de stomatite bismuthique, sont pris, immédiatement après l'injection, de violentes douleurs dentaires paroxystiques, persistant une heure environ, qu'ils comparent à une « rage de dent ». Cette réaction à distance a été également observée au cours du traitement par les sels solubles de mercure et en particulier avec le cyanure.

* * *

A l'autopsie d'un lapin intoxiqué expérimentalement par l'éther de bismuth soluble, nous avons disséqué les muscles lombaires, siège habituel des injections ; ils étaient constitués en grande partie par des tissus lardacés d'un blanc verdâtre, presque nécrotiques. Macroscopiquement, on ne retrouvait que de minces bandelettes musculaires, ayant échappé à la réaction inflammatoire.

Ces modifications tissulaires sont assurément une exagération de ce qui se passe chez l'homme, car nous avons employé des doses proportionnellement plus élevées. Sans leur attribuer une importante valeur démonstrative, leur constatation nous a paru intéressante à noter.

2° Stomatite bismuthique

En étudiant l'élimination des sels de bismuth, nous avons déjà indiqué le rôle prépondérant du tube digestif. Lorsque sa fonction éliminatrice est exagérée par l'administration

de doses intempestives, cet organe présente aussitôt des réactions. Par leurs diverses modalités, elles traduisent tous les degrés de l'imprégnation bismuthique depuis le liséré gingival, signal avertisseur, jusqu'à la stomatite ulcéreuse et la diarrhée hémorragico-purulente.

Au premier rang de ces phénomènes se place la stomatite remarquablement décrite par Milian et Périn.

Elle est caractérisée par les lésions de deux ordres :

1° Les pigmentations. — Constituées par le liséré gingival et les taches pigmentaires.

2° Les lésions inflammatoires. — Constituées par la gingivite et la stomatite ulcéreuse.

Elle est conditionnée par deux facteurs :

1° les doses médicamenteuses employées ;

2° l'état antérieur de la bouche et des dents.

On peut admettre d'une manière générale le parallélisme étroit entre les altérations préexistantes de la bouche et des dents, et la stomatite ; celle-ci paraît être sous leur dépendance directe.

Etude clinique. — Les lésions peuvent s'associer ; habituellement elles se succèdent en deux stades.

A) *Premier stade.*

a) liséré gingival. — Cette lésion est constante ; elle a la valeur d'un « signal symptôme » (Milian). Elle siège sur le bord libre vestibulaire et lingual de la gencive. On la voit apparaître dès les premières injections, débuter au voisinage d'une lésion dentaire ou d'un dépôt de tartre, plus fréquemment à la base des incisives médianes. On l'observe quelquefois dans une bouche saine et propre.

L'évolution du liséré gingival est lente ; il persiste tant que dure le traitement. Certains malades en conservent le stigmate gênant plusieurs semaines après la dernière injection.

b) Taches pigmentaires circonscrites. — Moins fréquentes que le liséré, elles siègent sur la muqueuse jugale, souvent en regard d'une dent cariée, les lèvres, la langue, la région sub-linguale, les gencives, la voûte palatine, les amygdales, les piliers. Leur coloration est généralement noire. La langue, recouverte d'un enduit saburral, donne l'aspect d'une « langue villeuse » (Milian). On peut observer plus rarement, une pigmentation diffuse de la bouche qui contraste avec la coloration rose habituelle.

Ces différentes lésions peuvent s'accompagner de modifications plus ou moins accentuées de l'état général, parmi lesquelles prédomine l'anémie. Leur évolution est conditionnée par l'intensité et la prolongation du traitement ; si on le suspend, elles disparaissent en huit à dix jours.

B. *Deuxième stade.*

a) Gingivite. — Son début est brusque, il s'accompagne de symptômes fonctionnels. La gêne de la mastication est peu marquée. Les gencives sont douloureuses, principalement du côté où le malade se couche. Il n'y a pas de ptyalisme. L'haleine est fétide ; la réaction ganglionnaire, discrète. Enfin le malade se plaint de troubles digestifs et généraux ; son visage est d'une pâleur intense, ses conjonctives sont décolorées. Les examens hématologiques contrôlent, dans la pluralité des cas, une déglobulisation notable.

Localement les muqueuses sont rouges, boursouflées, œdématiées, douloureuses, réalisant la forme « catarrhale loca-

lisée ». Dans la forme aiguë il existe des ulcérations sanieuses, recouvertes d'un enduit grisâtre. Les interstices gingivo-dentaires sont décollés et gorgés de pus. Si le traitement est interrompu, la guérison s'opère en dix jours, dans les formes les plus graves; s'il est continué, on aboutit à la stomatite ulcéreuse.

b) Stomatite ulcéreuse. — Ses symptômes fonctionnels sont plus accentués. La muqueuse de la bouche présente des exulcérations auréolées d'une zone pigmentaire ardoisée ; leur surface est recouverte d'un dépôt blanc grisâtre diphtéroïde. Ces lésions se développent sur une tache pigmentaire. Elles ménagent généralement entre elles de larges intervalles de muqueuse saine. L'orifice du canal de Sténon est normal, sans trace de réaction inflammatoire. L'engorgement ganglionnaire est modéré. L'anémie est la règle.

L'évolution de la stomatite ulcéreuse est variable ; même après l'arrêt du traitement, de nouvelles ulcérations apparaissent. Cependant, dans les cas moyens, la guérison survient vers le quinzième jour. Exceptionnellement on peut observer une forme diffuse, comparable cliniquement à la stomatite mercurielle : son pronostic est cependant meilleur; les lésions s'amendent rapidement si l'on suspend à temps les injections.

Anatomie pathologique et pathogénie. — La pigmentation est due à l'apport, par voie sanguine, de parcelles bismuthiques dans le derme. Sa disposition permet de le préjuger et la biopsie le confirme (Milian et Périn).

L'examen des coupes montre le détail suivant : « L'épithélium est entièrement respecté par le pigment; les cellules

des différentes couches de l'épiderme ont leur aspect normal. Au contraire, le pigment est abondamment répandu dans le derme, particulièrement dans le derme papillaire, au sommet des papilles. Là, il se dépose en grains de forme irrégulière. Il injecte littéralement les cônes papillaires et dessine le trajet des arborescences vasculaires intra-papillaires. Il prédomine aux confluents des capillaires artériels et veineux, point mort de la circulation où s'arrêtent les corps étrangers ambulants. Il est surtout contenu dans la tunique endothéliale des vaisseaux. Ce pigment est constitué par le bismuth lui-même, car il en présente les réactions habituelles ». Ducrey pense que le métal est précipité sous forme de sulfure de bismuth, par l'hydrogène sulfuré de la cavité buccale.

Il existe dans le derme papillaire quelques plasmazellen et de rares lymphocytes ; leur présence témoigne d'une très légère réaction inflammatoire.

Il est permis de supposer que l'oblitération vasculaire joue un rôle mécanique notable dans la genèse du processus ulcéreux et de la nécrose épithéliale. Les lésions gingivales et dentaires, jointes aux altérations vasculaires du bismuth, favorisent une infection pyogène. L'examen du pus montre, dans les premiers jours, une flore microbienne extrêmement riche, où prédomine l'association fuso-spirillaire. Milian signale également la présence de bacilles isolées ou groupées en chaînette, que les caractères morphologiques rapprochent du B. perfringens.

Traitement. — Il est prophylactique et curatif.

a) *Prophylactique.* — L'état de la bouche et des dents

conditionnent la stomatite ; d'où la nécessité de préconiser une hygiène buccale rigoureuse. Le traitement ne sera entrepris qu'à cette condition. Par un examen attentif, on surveillera avant chaque injection le rebord gingival des incisives inférieures. — LA CONSTATATION DU LISÉRÉ BISMUTHIQUE RECOMMANDERA LA PRUDENCE.

b) *Curatif.* — Désinfection de la bouche, lavages fréquents et abondants à l'eau oxygénée, boriquée, au chlorate de potasse, etc. Le traitement sera suspendu jusqu'à la cicatrisation des lésions.

3° Colite

Les réactions de la muqueuse intestinale sont moins fréquentes qne la stomatite. Comme celle-ci, elles sont essentiellement conditionnées par des doses trop élevées.

ETUDE CLINIQUE. — La colite revêt plusieurs formes, depuis la douleur abdominale, seul symptôme, jusqu'à la colite hémorragico-purulente avec troubles fonctionnels, locaux et généraux. Nous les décrirons brièvement suivant l'ordre dans lequel elles se succèdent.

a) *Colique aiguë paroxystique.* — Son début est brusque : thoracique, elle a l'allure d'une névralgie intercostale. Abdominale, elle simule une crise d'appendicite et peut prêter à de lourdes erreurs d'interprétation, lorsque l'on n'est pas prévenu. Elle n'est pas l'apanage du bismuth ; on l'observe également au cours du traitement par l'huile grise (Milian).

b) *Colite avec prédominance de symptômes douloureux.* — Le malade se plaint du ventre ; ses selles sont peu fréquentes, bousiques, noires, sans glaires ni membranes. La

défécation s'accompagne d'épreintes tolérables sans ténesme. Le cadre colique est douloureux à la palpation, principalement dans la région cæcale, les angles hépatique et splenique, sièges habituels de la stase fécale. Les signes généraux sont très atténués ; cependant la fièvre peut décrire des oscillations entre 37°5 et 38°5.

c) *Syndrome de colite aiguë.* — Exceptionnellement on observe (obs. n° XXX) un syndrome de colite ulcéreuse aiguë ; il évolue avec des signes locaux, fonctionnels et généraux particulièrement intenses. Les côlons sont douloureux spontanément. La défécation est redoutée par le malade. Les fèces, fréquentes et diarrhéiques, sont mêlées à du sang, des mucosités, du pus.

La radioscopie révèle des lésions des côlons ascendants et transverses qui se manifestent à l'écran par une image lacunaire (après lavement opaque). La rectoscopie, en échange, montre l'intégrité de l'anse sigmoïdienne et du rectum (Ducrey).

La fièvre est peu marquée. Les troubles généraux prédominent : asthénie, anémie, amaigrissement (voir article « Anémie »). Il n'est point besoin de dire que le traitement par les sels de bismuth doit être immédiatement suspendu.

Anatomie pathologique. — Nous nous rapportons aux lésions intestinales observées sur un lapin, mort intoxiqué par le bismuth.

Macroscopiquement, la muqueuse est sillonnée d'arborescences vasculaires noires ; on les voit très distinctement par transparence. La portion initiale du côlon, et les endroits de stase fécale sont tatoués de pigments ardoisés. Des ulcérations, d'aspect identique aux lésions ulcéreuses

de la stomatite, siègent sur les taches pigmentaires. Kocher, dans le protocole d'autopsie d'un homme mort d'intoxication bismuthique (pansement de plaies étendues avec du S. N. de bismuth en poudre) décrit des lésions analogues.

A l'examen histologique, les capillaires sont gorgés de particules métalliques et dans l'ensemble, les modifications tissulaires sont comparables à celles de la stomatite.

En résumé, les lésions de la muqueuse intestinale se succèdent dans l'ordre suivant :

1° Apport de particules de bismuth dans les anses capillaires par le sang circulant. — Taches pigmentaires.

2° Embolies vasculaires, nécrose des tissus, ulcérations, processus infectieux secondaire.

*
* *

Quelle est la constitution chimique des taches pigmentaires ?

Nous avons vu, d'après le protocole d'autopsie rapporté par Kocher, que les pigments bismuthiques prédominent dans la portion initiale du côlon. D'autre part, l'examen des viscères des animaux morts intoxiqués par le bismuth, montre toujours des lésions pigmentaires et des ulcérations dans la première partie du gros intestin. De plus, cliniquement, les douleurs des malades atteints de colite bismuthique siègent avec une prédilection marquée dans la région cæcale. Enfin la rectoscopie donne (après un lavement bismuthé) une image lacunaire des portions ascendante et transversale du cadre colique tandis que la rectoscopie montre l'intégrité de l'anse sigmoïde et de l'ampoule rectale (Ducrey).

Il est permis de se demander s'il n'existe pas une relation de cause à effet entre la formation de ces lésions et la putréfaction du contenu intestinal. Ducrey pense que la résorption de petites quantités d'hydrogène sulfuré, issues de la désintégration des matières albuminoïdes alimentaires, précipite le bismuth circulant dans les capillaires à l'état de sulfure noir. Cet auteur appuie encore son hypothèse sur des données expérimentales qui en fournissent la contre-épreuve. En effet, au cours de recherches toxicologiques, Meyer et Steinfeld administrèrent à des chiens, soumis à des injections sous-cutanées de citrate de bismuth, des sels de métaux lourds capables de fixer l'hydrogène sulfuré de l'intestin. A l'autopsie de ces animaux, ils ne constatèrent plus les pigmentations et les ulcérations caractéristiques de l'intoxication bismuthique.

Le rôle de l'hydrogène sulfuré dans la formation des taches pigmentaires paraît ainsi nettement établi. La réaction bio-chimique qu'il détermine serait en tous points comparable à celle que l'on observe avec le mercure.

*
* *

Ces considérations pathogéniques offrent un intérêt pratique. Elles révèlent une des propriétés importantes des sels de métaux lourds, fixateurs d'hydrogène sulfuré. D'autre part, elles s'appliquent directement à la prophylaxie et au traitement de la colite bismuthique.

a) *Prophylaxie.* — On joindra aux injections intra-musculaires de bismuth, l'ingestion quotidienne d'un cachet de sels de métaux lourds. Nous préconisons le carbonate où le

S. N. de bismuth dont l'absorption par les muqueuses du tube digestif est négligeable. Il sera prescrit à la dose de 1 gramme *pro die.*

Nous rappelons à ce sujet que Milian administre, depuis longtemps, aux malades traités par les sels de mercure 1 gramme de carb. ou de S. N. de Bi. en cachet quotidien. Ce procédé thérapeutique prévient les accidents hydrargyriques si fréquemment observés : anorexie, diarrhée et même la stomatite (Voir III[e] partie. Assoc. Bi. Hg.).

b) *Traitement curatif.* — Suspension du traitement bismuthique ; antisepsie intestinale.

B) Générales

1° Céphalée

Elle apparaît insidieusement lorsque le traitement est déjà avancé ; elle s'étend à toute la boîte cranienne sans localisation précise. Elle est continue, gravative, sans période d'exacerbation ; son intensité croît progressivement, d'injection en injection ; le liquide céphalo-rachidien est normal.

Ces caractères la différencient de la céphalée syphilitique. Celle-ci existe avant tout traitement ; elle est lancinante, presque toujours localisée à la région frontale, orbitaire ou occipitale. Son intensité est inégale ; elle présente des paroxysmes diurnes ou nocturnes avec insomnie. Elle est calmée par la médication. L'hyperlymphocytose du liquide céphalo-rachidien est la règle. Nous citerons encore, pour le diagnostic différentiel, les douleurs ostéocopes secondaires du crâne, confondues très fréquemment avec la cé-

phalée syphilitique. Leur siège est précis ; la palpation du squelette éveille une douleur vive en un point déterminé : celui de la lésion périostique. Ces douleurs présentent des périodes paroxystiques surtout nocturnes ; elles sont calmées par le traitement. Les résultats de la ponction lombaire ne fournissent aucune indication, car le liquide céphalo-rachidien se maintient normal.

Asthénie. Amaigrissement.

On observe quelquefois des modifications profondes de l'état général : courbatures, lassitude accablante, anoréxie ; plus rarement, anéantissement avec besoin d'alitement. Ces troubles peuvent avoir un retentissement sur les fonctions cérébrales : sensation de « tête vide » avec obnubilation passagère. Il existe même une forme « hypochondriaque avec idées noires » (Emery et Morin) ; elle rappelle en tous points la neurasthénie mercurielle (Milian).

Les malades peuvent maigrir ; Ducrey a constaté une perte de poids de 4 à 5 kg. en un temps relativement court (un mois et demi à deux mois). Nous l'avons notée fréquemment avec les sels solubles ; elle nous a semblé moins accentuée avec les sels insolubles.

Anémie.

Le teint devient terreux ; le visage prend un aspect blafard que Milian qualifie de « pâleur bismuthique ». Les conjonctives sont décolorées. Cet état de déficience où prédominent une anémie d'intensité moyenne, et surtout la stomatite, a été signalé par un nombre important de syphiligraphes (Emery et Morin, Ducrey, etc).

Ducrey rapporte 18 observations de déglobulisation, contrôlées par des examens hématologiques. Nous résumons l'une d'entre elles :

Obs. XXX. — G. A..., 17 ans, Syphilides hypertrophiques de l'anus, roséole, polyadénopathie généralisée. B.W. = +++.

Numération pratiquée avant le traitement :

Hémoglobine : normale ; Globules rouges : 4.600.000 ; Globules blancs : 8.500.

Du 17 février au 20 mars 1922, le malade reçoit 10 injections de 0,30 cgrs. de T. B. S. P. insoluble pratiquées tous les deux jours. Dose globale : 3 gr. en un mois environ :

A la 4e injection, diminution des manifestations syphilitiques.

A la 6e injection, liséré gingival ; apparition d'une tache pigmentaire des dimensions de un franc, siégeant sur la lèvre inférieure. Sans prodromes particuliers, éclate une symptomatologie de colite ulcéreuse aiguë avec douleurs spontanées des côlons, avec fèces mêlées à des mucosités, du sang, du pus, pas de fièvre.

A la 7e injection, examen hématologique :

Hémo : 85 ; Globules rouges : 3.000.000 ; Globules blancs : 9.000.

Amaigrissement de 4 kg.

Ducrey attribue cette anémie à la toxicité des sels bismuthiques.

Le bismuth est-il capable de créer *par lui-même* une anémie toxique ? Nous avons voulu nous faire une opinion sur cette question. Sur les conseils de notre Maître, nous avons, avec la collaboration de M. Lelong, procédé à la numération des globules rouges en série, sur les malades traités dans le service. Nous nous excusons du faible nombre de nos observations hématologiques. Il nous a fallu compter

sur la fidélité et la soumission de la clientèle hospitalière et nous avons été souvent déçus.

Avant d'exposer les résultats que nous avons constatés, nous rappelons un fait négatif important voir première partie (action du bismuth sur l'anémie syphilitique) le bismuth, correctement administré, guérit nettement l'anémie syphilitique. Cette première conclusion vient à l'encontre de l'opinion de Ducrey, généralement admise.

Sur les neuf malades que nous avons observés pendant leur traitement, quatre ont présenté une déglobulisation augmentant d'injection en injection. Cette anémie ne nous a pas paru avoir de caractère hématologique propre. En dehors de la diminution du taux de l'hémoglobine, nous n'avons relevé aucune modification essentielle : temps de saignement, temps de coagulation normaux ; pas de variation nette de la résistance globulaire. L'étude de la formule leucocytaire ne nous a pas révélé de modification constante.

Les cinq autres ont conservé une formule sanguine normale malgré un traitement intense et prolongé.

CAS AVEC ANÉMIE.

L'observation n° XXIX montre, après une amélioration évidente de l'anémie syphilitique, la chute du nombre des globules rouges à la 4e injection. Parallèlement une stomatite intense se déclare. Son début cadre exactement avec celui de l'anémie ; l'une et l'autre se maintiennent au cours du traitement. Dès la suspension de la médication, la malade se reglobulise ; simultanément la pigmentation des muqueuses buccales s'efface ; les ulcérations jugales se cicatrisent. *En définitive, à une anémie passagère correspond une stomatite passagère.*

Obs. XXXI. — F. 1423, 28 ans, roséole, syphilides érosives de la vulve et des amygdales. B. W. = +++.

16 janvier 1923, après la 14e injection d'E. B. soluble.

Hémo : 70 ; Globules rouges : 3.030.000 ; Globules blancs : 8.100, teint terreux, conjonctives décolorées, pâleur « bismuthique », amaigrissement, asthénie, *stomatite avec taches pigmentaires ardoisées* des bords de la langue et de la face interne des joues.

23 janvier 1923, 8 jours après la cessation du traitement, *la stomatite s'améliore*. Hémo : 70 ; Globules rouges : 3.174.000 ; Globules blancs ; 12.000.

29 janvier 1923, 14 jours après la cessation du traitement.

Hémo : 75 ; Globules rouges : 3.500.000 ; Globules blancs : 9.000.

Il ne persiste qu'un *liseré gingival discret*. Le nombre des globules rouges s'est élevé de près de 500.000.

Obs. XXXII. — H..., Salle St-Louis, lit n° 10. Syphilides papuleuses du gland. B. W. = +++.

Avant le traitement

Hémo : 85 ; Globules rouges : 4.300.000 ; Globules blancs : 4.300.

Après la 5e injection d'E. B. soluble.

Hémo : 70 ; Globules rouges : 2.950.000 ; Globules blancs : 7.800.

Pâleur contrastant avec l'amélioration des lésions totalement disparues. *Stomatite avec ulcérations* en regard des grosses mollaires gauches.

En somme, stomatite et anémie concomitantes.

Obs. XXXIII. — J..., Salle St-Louis, lit n° 27. Dermatite polymorphe douloureuse.

2 décembre 1922, à la 26e injection de T. B. S.P. insoluble

Hémo : 70 ; Globules rouges : 2.970.000 ; Globules blancs : 12.000.

Résistance globulaire diminuée $\begin{cases} Hi = 4,8 \\ Ht = 3,8 \end{cases}$

Le malade présente de la stomatite.

27 décembre 1922, à la 31e injection :

Hémo : 70 ; Globules rouges : 2.900.000 ; Globules blancs : 7.800.

Résistance globulaire diminuée $\begin{cases} Hi = 4,8 \\ Ht = 3,8 \end{cases}$

Après détartrage, amélioration de la stomatite. Le traitement est suspendu.

13 janvier 1923, la médication est interrompue depuis 20 jours environ. Hémo : 70 ; Globules rouges : 3.340.000 ; Globules blancs : 7.600.

La pigmentation des muqueuses de la bouche est presque disparue.

1er février 1923, 32 jours après la cessation du traitement. Hémo : 85 ; Globules rouges : 3,810.000 ; Globules blancs : 6.400.

13 février 1923, 45 jours après la cessation du traitement. Hémo : 85 à 90 ; Globules rouges : 4.037.000 ; Globules blancs : 6.000.

Plus de trace de pigmentation ; le nombre des globules rouges se rapproche de la normale.

Dans cette observation encore, à une *anémie intense correspond une stomatite intense*. Elles disparaissent ensemble dès la cessation du traitement.

CAS SANS ANÉMIE.

Obs. XXXIV. — R..., Salle St-Louis, lit n° 18. Syphilis ancienne ; ulcération chronique de la jambe.

11 octobre 1922, à la 35e injection de T. B. S. P. insoluble

Hémo : 80; Globules rouges : 4.140.000; Globules blancs : 5700.

Résistance globulaire normale.

Le malade, *n'a pas eu d'anémie*. Notons en même temps qu'il n'a *pas présenté de stomatite malgré la prolongation anormale du traitement*.

Obs. XXXV. — D.., salle St-Louis. Tabès avec ataxie et artropathie tabétique. Numération pratiquée après la 20e injection de T. B. S. P. insoluble.

Hémo : 80 ;. Globules rouges : 4.200.000 ; Globules blancs : 5.600.

Résistance globulaire normale.

Le malade présente un liseré bismuthique très discret, localisé aux incisives inférieures médianes ; *pas de stomatite, pas d'anémie*.

Obs. XXXVI. — H. 1561, 60 ans. Chancre syphilitique en mai 1921. Neuro-récidive avec paralysie faciale en janvier 1922.

Le malade reçoit 28 injections de T. S. B. P. insoluble à 0,20 cg. tous les 5 jours. Numération globulaire pratiquée à la 28e injection.

Hémo : 85 ; Globules rouges : 4.550.000 ; Globules blancs : 7.200.

Etat général excellent ; *Liseré bitsmuthique très léger. Pas d'anémie*.

Obs. XXXVII. - Salle St-Louis. Tabès avec ataxie.

Numération pratiquée après la 25e injection de T. B. S. P. insoluble.

Hémo : 80 à 90 ; Globules rouges : 4.720.000 ; Globules blancs : 7.200.

Résistance globulaire normale.

Liséré ardoisé ; *pas de stomatite, pas d'anémie*.

D'après ces observations un premier ordre de faits nous paraît évident ; l'anémie et la stomatite se présentent en même temps et ont une évolution parallèle.

La déglobulisation est toujours constatée lorsque les muqueuses de la bouche sont largement pigmentées. Elle augmente progressivement dans la mesure où l'on poursuit la médication stomatigène ; son intensité est proportionnée à l'intensité de la stomatite. Elle disparaît dès la suspension du traitement ; en même temps, les lésions buccales se cicatrisent et s'effacent. Stomatite et anémie sont conditionnées par les doses médicamenteuses et la fréquence des injections. Voilà une constatation indiscutable. Reste maintenant à approfondir la question de leur relation réciproque.

S'agit-il de deux complications différentes, à évolution parallèle mais autonome, que le bismuth provoquerait *directement* et *séparément* ? Ou bien l'anémie, étroitement liée en fait à la stomatite, est-elle simplement un de ses symptômes, le bismuth intervenant comme cause indirecte ?

Nos observations ne nous ont pas permis de constater une anémie bismuthique isolée ; elle nous a paru coïncider, dans la majorité des cas, avec la stomatite, avoir une intensité proportionnelle à celle-ci et disparaître dans la mesure où en disparaissaient les symptômes. On peut concevoir qu'une stomatite assez intense puisse engendrer de l'anémie. On sait déjà depuis longtemps que les lésions buccales provoquées par le mercure, s'accompagnent d'une déglobulisation accentuée, confondue dans des signes généraux plus ou moins graves : fièvre, abattement, prostration. Leur pathogénie est complexe. On pense actuellement que

les stomatites dites « médicamenteuses » sont des « spirilloses » dans lesquelles la toxicité propre du mercure et du bismuth jouerait un rôle de second plan (Milian, Achard). Cependant nous devons admettre, avec Milian, qu'il peut exister de l'anémie avec asthénie, anorexie, amaigrissement *sans stomatite* ; mais on l'observe dans des cas définis ; principalement lorsque le bismuth est administré à des doses excessives ou en cure ambulatoire.

En définitive, à côté d'une anémie fréquente — qu'on nous permette ce néologisme — *stomatitique*, il existe une anémie d'origine toxique, plus rare.

* * *

Ces considérations pathogéniques ont des déductions pratiques importantes. Elles imposent des directives prophylactiques et thérapeutiques.

a) *Prophylaxie.* — Dans la plupart des cas, l'anémie a l'étiologie de la stomatite. Son apparition est conditionnée par les doses employées, la fréquence des injections, l'état de la bouche et les dents du malade. Il faut donc, d'une part, espacer judicieusement les injections, d'autre part, prévenir la stomatite. La déficience accentuée de la denture sera une contre-indication absolue à tout traitement bismuthique quelles que soient les doses.

b) *Traitement.* — On suspendra les injections, on soignera la bouche. Il n'est qu'accessoire de joindre à ces prescriptions une médication symptomatique hématopoïétique.

5° **Fièvre.**

L'attention a été peu attirée sur une réaction générale cependant fréquente : la fièvre. Un grand nombre d'auteurs la signalent le jour ou le lendemain des injections, sans lui attribuer un gros intérêt. (Fournier, Guénot, etc...). A notre avis, au contraire, son interprétation ne doit pas être négligée ; elle peut fournir de précieuses indications sur la conduite du traitement.

L'analyse et la comparaison des courbes de température nous ont permis d'identifier trois types cliniques de réactions thermiques.

a) Fièvre unique de première injection.

b) Réaction thermique d'injection (ou de réinjection).

c) Fièvre régulièrement progressive.

Leur apparition, leur intensité, leurs signes cliniques propres, témoignent de leur pathogénie probablement différente. Nous les passerons successivement en revue.

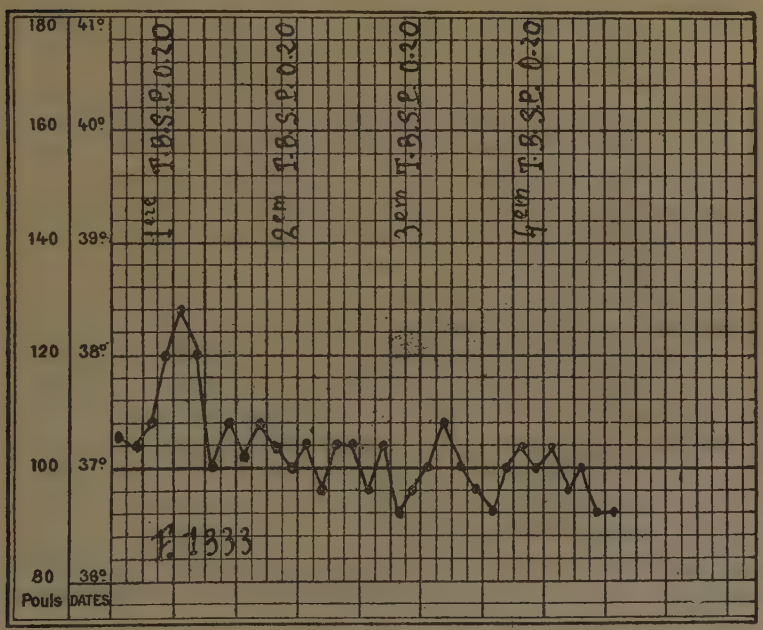
a) *FIÈVRE UNIQUE DE PREMIÈRE INJECTION.*

Elle apparaît le soir de première injection de bismuth, plus souvent le lendemain, dure 24 heures et s'éteint.. A son acmé, elle atteint 38°5 à 39°. Généralement, elle ne se reproduit plus. On peut l'observer au cours des injections suivantes mais son intensité diminue progressivement.

Cette fièvre est quelquefois isolée ; la plupart du temps, elle s'accompagne d'une recrudescence momentanée et fugace des accidents syphilitiques. Les exanthèmes secondaires s'accentuent ; s'ils sont latents ou discrets, ils apparaissent ; s'ils sont en décroissance, ils refleurissent ; les

douleurs ostéocopes et la céphalée s'exacerbent. *Ces phénomènes disparaissent avec la répétition des doses.* Après un crochet correspondant à la première injection, la courbe thermique se maintient horizontale. Cette fièvre est comparable en tous points à la réaction d'Herxheimer ; comme elle, on la voit se produire sous l'influence du traitement. Elle traduirait, ou bien l'insuffisance de la dose, ou bien la résistance médicamenteuse des tréponèmes. On la constate surtout dans les syphilis rebelles (Milian). Elle impose l'intensification du traitement.

Obs. XXXVIII. — F 1333, 20 ans, chancre du col ; roséole en nappe ; syphilide papulo-érosive de la vulve et de l'anus. B. W. = ++++.



4 octobre 1922, T° 37°4.

A 10 heures du matin, injections intra-mus. de 0.20 de T. B. S. P. insoluble.

Le soir à 3 heures T° 38°2.

5 octobre 1922, matin T° 38°4.

Apparition de douleurs frontales ; la roséole s'étend et devient plus intense. Il existe des points osseux douloureux à la pression. (Clavicule, olécrane, et premier métacarpien gauches).

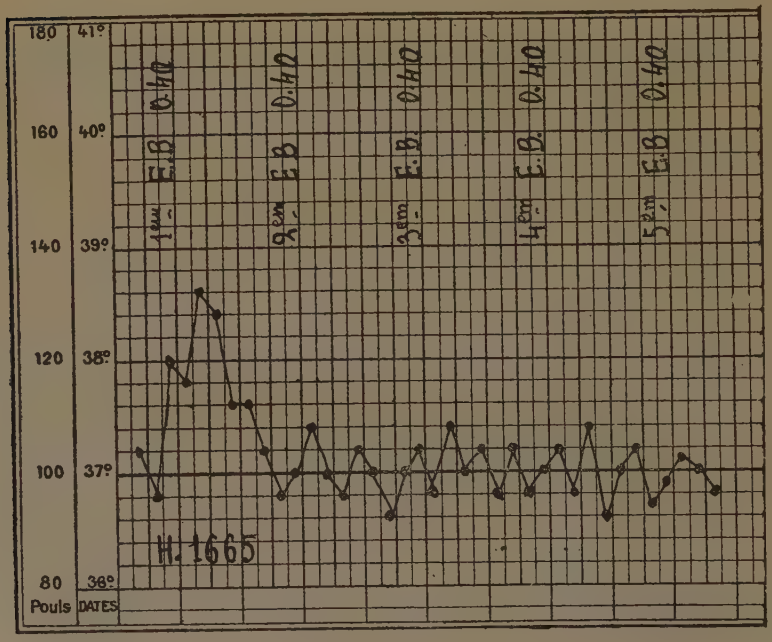
Soir T° 38°2.

6 octobre 1922, T° 37°,

Toutes les douleurs ont disparu, la roséole est effacée.

Obs. XXXIX. — H. 1665, 30 ans. Accident primitif du bord gauche du prépuce.

17 avril 1922, matin T° 36°8.



A 10 heures injection de 0,40 de B. sol. Soir (3 heures) T° 38°.
18 avril 1922, matin T° 37°8.
Soir T° 38°4.
La recrudescence de la lésion spécifique échappe à l'observation .
19 avril 1922, matin T° 37°4.
Soir T° 37°4
Les jours suivants la température se maintient aux environs de 37°.

b) RÉACTION THERMIQUE D'INJECTION (OU DE RÉINJECTION)

On l'observe fréquemment le lendemain de chaque injection. Son intensité ne dépasse pas 38° avec le T. B. S P. insoluble. Elle peut atteindre 38°5 à 39° avec l'EB. soluble.

Les signes cliniques se réduisent à des douleurs locales, qui siègent dans la masse musculaire traumatisée par le médicament ; généralement elles sont tolérables. Les malades les comparent à la sensation d'un coup de bâton. Rarement violentes, elles gênent alors la marche, imposent le repos au lit et prennent un caractère phlegmasique (voir art. « Réactions locales »). Les accidents syphilitiques, loin de subir une recrudescence, sont modifiées par le processus de cicatrisation. L'état général est bon. Si on excepte les oscillations déterminées par les injections, la courbe thermique est normale.

L'absorption des sels de bismuth est probablement la cause de cette réaction fébrile. Celle-ci est d'autant plus intense que celle-là est plus brusque. Le traitement par les sels solubles en donne la preuve.

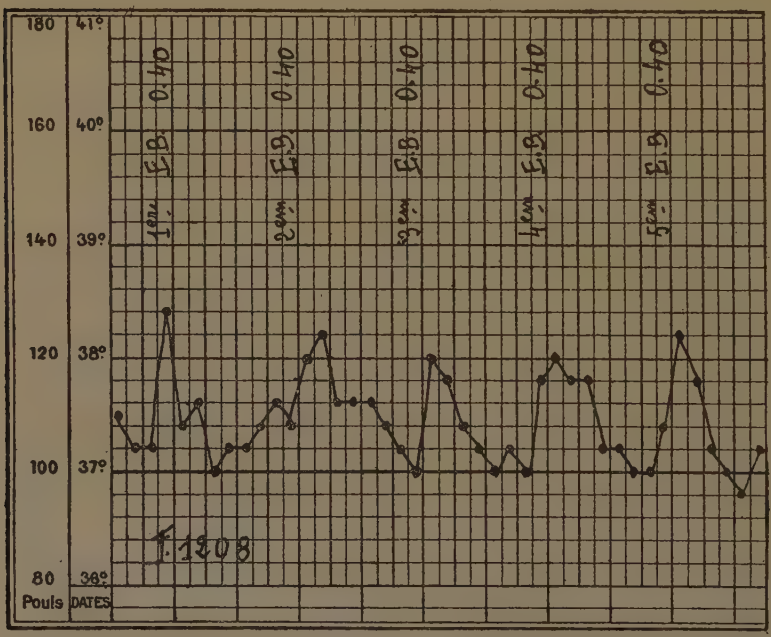
On espacera les injections, si les douleurs locales sont

trop vives. Enfin, on évitera de déposer le bismuth dans une zone récemment traumatisée.

Voici une courbe typique de réaction thermique d'injection.

Obs. XL.— F. 1208, 17 ans, Syphilitides papulo-érosives vulvaires ; Roséole à gros élément ; céphalée.

Malade traité par l'E. B. soluble.



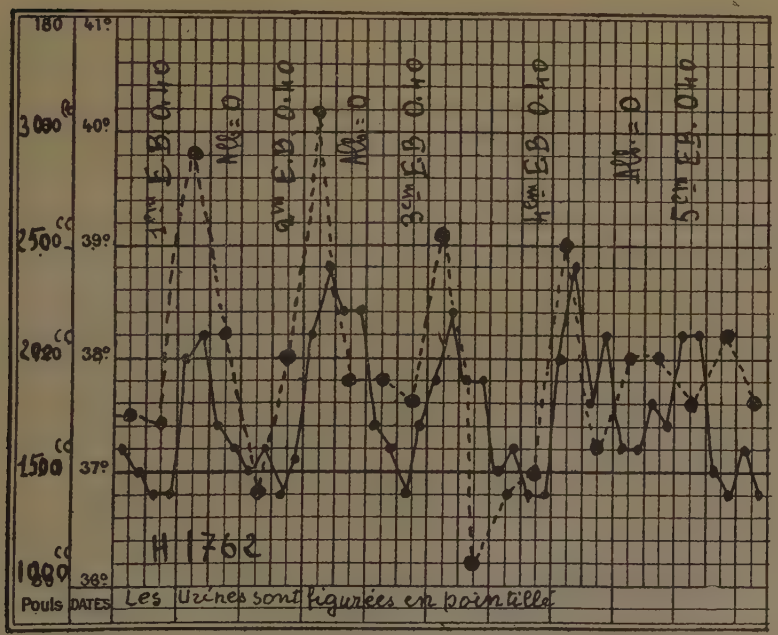
Nous avons remarqué que les malades traités par les sels solubles de bismuth, présentaient le lendemain des injections non seulement une élévation de la température, *mais encore une augmentation de l'excrétion urinaire.* Pareil fait ne nous a pas paru aussi évident avec les sels insolubles.

Le parallélisme entre la fièvre et la diurèse est si concordant qu'il est difficile d'admettre une pure coïncidence. Les sels solubles semblent avoir un pouvoir diurétique assez marqué. Ils partageraient cette propriété avec les sels solubles de mercure (cyanure d'hydrargyre).

Pour souligner ce fait, nous réunissons sur le même graphique la température et la courbe des urines d'un malade traité par l'E. B. soluble.

Obs. XLI. — F. 1762,52 ans,entre pour hépatite syphilitique avéc ictère.

9 octobre 1922. Le malade est traité par des injections d'E. B. soluble.



3) *FIÈVRE PROGRESSIVEMENT CROISSANTE*

Elle apparaît à des périodes différentes : rarement au début, quelquefois en cours, souvent à la fin du traitement. Son intensité est proportionnée à l'intolérance ou au degré d'imprégnation bismuthique. Son caractère pathognomonique est d'être progressive et de disparaître dès que la médication est interrompue. Toujours elle s'accompagne de signes cliniques importants : stomatite, asthénie, anémie, sont les plus fréquents. La ligne de conduite varie avec chaque malade. Les injections suivant les cas, seront espacées, suspendues momentanément ou définitivement. Voici le graphique d'une réaction thermique progressive, apparue à la fin du traitement.

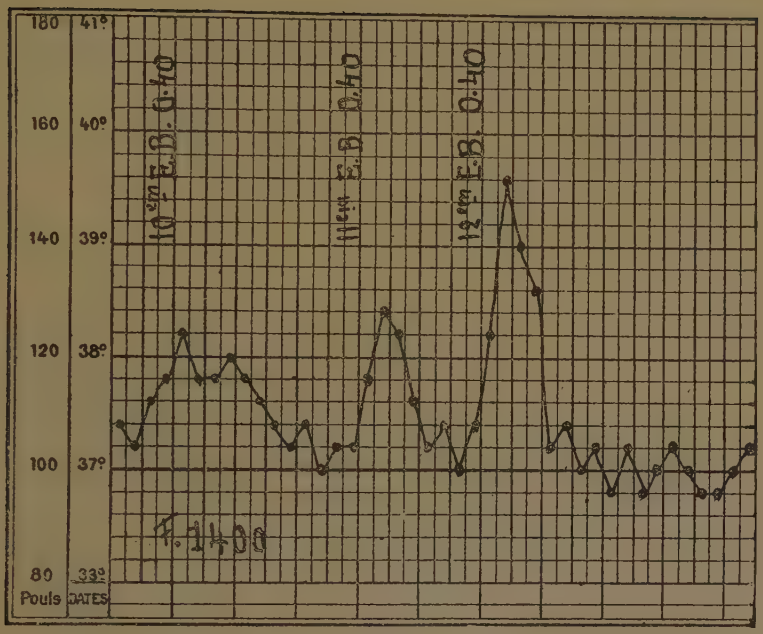
Obs. XLII. — F. 1400, 21 ans. Roséole en voie d'effacement, syphilides érosives de la vulve. Céphalée à paroxysmes nocturnes. B. W. = +++.

Du 1er novembre au 10 décembre 1922, la malade reçoit, 8 injections d'E. B. soluble. Réaction fébrile normale.

11 décembre 1922, à partir de cette date, la température s'élève progressivement après chaque injection. La malade se plaint de la tête ; elle maigrit de 2 kgs. 100 ; son teint est blafard ; ses conjonctives décolorées, pigmentation des gencives.

29 décembre 1922, le traitement est suspendu après la 12e injection. La T° retourne à la normale et l'état général s'améliore.

Voici le graphique correspondant.



En résumé, l'absence de toute réaction fébrile au cours du traitement peut être interprétée, comme un signe de tolérance parfaite.

Au contraire, l'apparition de la fièvre et son exagération progressive peut être un signe d'intolérance et traduit souvent une imprégnation bismuthique excessive.

II. — *RÉACTIONS EXCEPTIONNELLES*

1° Albuminurie

Elle est fréquente dans les intoxications expérimentales ; rare au cours du traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Son interprétation est d'une extrême complexité,

le bismuth est-il la cause déterminante de l'albuminurie ? Adjuvante ? ou bien ne doit-il pas être incriminé ? La syphilis en effet, est capable de produire, à elle seule, un syndrome de néphrite aiguë. Telles sont les questions qu'il faut résoudre dans la pratique, avant de mettre exclusivement en cause la médication.

Milian a observé une albuminurie passagère, survenue au cours d'une cure par l'E. B. soluble chez une malade intolérante à l'arsenic. Le traitement a été poursuivi et ce symptôme s'est amendé. Fournier et Guénot signalent de la polyurie (2 l 1/2 à 3 l 1/2) avec traces d'albumine. Ces phénomènes disparurent spontanément, dès que les injections furent espacées ou momentanément suspendues.

Par contre, Lacapère, Clément-Simon, Lévy-Bing, et P. Blum ont publié des observations d'albuminurie grave.

Voici le résumé de l'une d'entre elles, recueillie par P. Blum et rapportée dans la thèse de Delage.

6 décembre 1921, S. H... 33 ans, présente des syphilides érosives des amygdales et de la vulve. Tréponèmes = ++++.

Examen des urines à l'entrée ; *ni sucre ni albumine*.

La malade est mise au T. B. S. P. insoluble à la dose de 0 30 cgrs. chaque 3 jours.

24 décembre 1921, à la 5e injection taches pigmentaires sur la muqueuse de la joue droite, en regard de la dernière grosse molaire inférieure.

1er janvier 1921, à la 7e injection. Pigmentations « bleu ardoisé » sur le sommet des papilles de la face dorsale de la langue. On diminue de 0.10 la dose des injections sans modifier leur espacement.

13 janvier 1922, à la 9e injection. Stomatite intense, langue tuméfiée ; les dents y marquent leur empreinte.

L'examen des urines montre une albuminurie de 0.40 cgrs. par litre, *et la présence de cylindres granuleux*. Pas de douleurs lombaires, pas de trouble de l'état général.

La malade est mise au régime lacto-végétarien, et la médication bismuthique est abandonnée.

20 janvier 1922. Urines ; 0.20 alb. et cylindres granuleux.

24 janvier 1922. Urines : 0.10 d'albumine et cylindres granuleux.

29 janvier 1922. Urines : 0.08 d'albumine et rares cylindres hyalins

31 janvier 1922. Urines : 0.08 d'albumine et rares cylindres granuleux.

20 février 1922. Urines : Les urines ne contiennent plus d'albumine, mais quelques rares cylindres hyalins et de nombreux éléments d'oxalate de chaux.

Mars 1922. Urines : La malade est complètement guérie.

Cette observation montre :

a) La concomitance de l'albuminurie et d'une stomatite intense.

b) La diminution progressive et la disparition des troubles fonctionnels des reins dès la suspension du traitement.

P. Blum « se demande si la néphrite observée est due à l'action immédiate du bismuth, ou si elle n'est pas le résultat d'un processus infectieux secondaire venant des ulcérations buccales et intestinales ».

Dans le même ordre de faits, Clément-Simon publie le cas suivant :

Une malade en pleine septicémie syphilitique (chancres et roséole) présente après quatre injections d'hydroxyde de bismuth, sans stomatite préalable, mais avec des douleurs vives dans le flanc et la fosse iliaque droite, un syndrome néphrétique :

céphalée, oligurie, albuminurie, et crise légère d'urémie nerveuse ; il persiste deux semaines. Malgré la gravité des symptômes, il se termine par la guérison spontanée sans stade de convalescence. Quelques jours après la disparition de l'albuminurie, le traitement est repris ; pas de signes d'intolérance.

Cette néphrite ne paraît pas imputable à la médication. Cl. Simon pense qu'il s'agit d'une néphrite syphilitique, réaction d'Herxheimer rénale, bien qu'il manque l'albuminurie massive.

Enfin, Tzanck rapporte deux observations d'albuminuriques, intolérants au mercure et à l'arsenic, améliorés très sensiblement par le bismuth.

Pathogénie. — Le changement de couleur des urines, signalé au chapitre « élimination » n'a pas de rapport avec l'albuminurie. Le passage de l'indoxylsulfate de bismuth à travers le filtre rénal ne correspond à aucun trouble fonctionnel.

Un malade traité par un sel de bismuth a de l'albumine dans ses urines. Elle peut être due par ordre de fréquence :

a) à la syphilis. — Néphrite secondaire, réaction d'Herxheimer ;

b) Au réveil d'une néphrite ancienne. — Par la syphilis ou le bismuth ;

c) Au bismuth. — Origine toxique pure. — Origine toxi-infectieuse à point de départ buccal ou intestinal.

Si on la suppose provoquée par le bismuth, l'albuminurie sera secondaire à des signes d'imprégnation bismuthique ; de plus elle augmentera d'injection en injection. Toutefois les auteurs s'accordent à reconnaître que les doses employées en syphilithérapie ne paraissent pas susceptibles de

déterminer une néphrite toxique pure. P. Blum dans une discussion pathogénique admet que la défection d'un émonctoire important risque de léser le rein pour plusieurs raisons :

1° Surcroît de bismuth à éliminer.

2° Infections secondaires à la faveur d'une lésion du tube digestif.

3° Traumatisme du parenchyme rénal par l'apport de particules de bismuth.

Traitement. — On surveillera rigoureusement les fonctions rénales au cours de la cure. Si l'albuminurie apparaît, on pourra utiliser avec prudence les sels de bismuth à la manière d'un traitement d'épreuve. L'examen quotidien des urines fixera la ligne de conduite.

a) L'albuminurie régresse. — Le traitement est intensifié.

b) L'albuminurie augmente. — On suspendra la médication bismuthique.

2° Eruptions cutanées

Le bismuth est susceptible de déterminer des érythrodermies desquamatives ; elles ont une analogie objective avec « les hydrargyries » (Hudelo). Fournier et Guénot signalent quelques cas d'eczéma localisé, une éruption rubéoliforme avec hyperthermie (39°), enfin un purpura discret des membres inférieurs chez un tabétique. Lortat-Jacob et Roberti ont vu un érythème scarlatiliforme chez une malade traitée exclusivement par le bismuth. Ils ont indiqué la similitude de son aspect et de son évolution avec les érythèmes mercuriels. M. Pinard, Marassi, P. Gastou et E. Pontoizeau

ont observé des érythrodermies à forme de dermatite exfoliatrice. Personnellement, nous avons constaté une éruption comparable morphologiquement au pityriasis rosé de Gibert ; elle s'est manifestée après la 4e injection de T. B. S. P. insoluble chez une malade affectée antérieurement d'une érythrodermie arsenicale et d'une hydrargyrie.

M. Jeanselme a plusieurs fois constaté que « des malades antérieurement atteints d'érythrodermie arsenicale étaient devenus, dans la suite, intolérants au mercure. Il se demande s'il n'en est pas de même du bismuth » (*Disc. Soc. Fran. derm.* 8 fév. 23).

L'observation suivante, que nous empruntons à Hudelo et Cl. Simon, tendrait à prouver cette hypothèse :

R... 32 ans, syphilis datant de 1906, traitement mercuriel irrégulièrement réparti jusqu'à 1920. A ce moment trois injections de novarsénobenzol, suivies d'ictères. En 1921 B. W. = ++++.

Le malade reçoit 0.15, 0.30, 0.45, de 914 intra-veineux elle fait une éruption eczématiforme périvulvaire. Le traitement arsenical est suspendu, puis repris six semaines après. 0.15, 0.30 : diarrhée. Nouvel essai deux mois après. 0.15, 0.30 : diarrhée, céphalée.

Devant cette intolérance arsenicale, la malade est soumise à l'hydroxyde de bismuth aux doses de 0.20 à 0.40 en injections intra-musculaire, tous les huit jours. Après la huitième injection, on note sur le corps une éruption érythémateuse disséminée, d'apparition toute récente. La muqueuse buccale présente l'aspect typique de la stomatite bismuthique.

L'état général est bon. Urines : présence de Bi.

La malade est soumise au régime lacto-végétarien, à des applications de pâte de zinc simple, puis ichtyolée et s'améliore rapidement.

Enfin, nous avons observé un zona typique, sur le trajet du douzième nerf dorsal droit, apparu après 14 injections hebdomadaires de 0.30 de T. B. S. P. insoluble. S'agissait-il d'une coïncidence ? Quoi qu'il en soit, les lésions ont évolué normalement et la guérison est survenue vers le dixième jour.

3° Lésions oculaires

Le bismuth est-il susceptible de déterminer des lésions oculaires ? Depuis que la bismuthothérapie est passée dans le domaine courant, elles n'ont pas encore été observées. Certains malades accusent des troubles fonctionnels de la vision, légers et fugaces ; l'examen ophtalmoscopique est toujours négatif.

Balzer étudiant en 1889 la toxicité du citrate de bismuth avait été arrêté dans ses expériences par la constatation d'une kératite avec exsudat floconneux, mobile dans la chambre antérieure, survenue chez un chien intoxiqué. L'analyse des humeurs de l'œil n'avait pas décelé la présence du métal ; malgré ce résultat négatif, l'intoxication bismuthique fut fortement soupçonnée. Plus tard, les progrès de l'art vétérinaire aidant, ces lésions oculaires furent attribuées à « la maladie des jeunes chiens » indépendante du bismuth.

Plus récemment, Clément Simon et Bralez ont constaté une névrite optique suraiguë, apparue à la onzième injection d'hydroxyde de bismuth, chez une syphilitique ancienne. Ces auteurs se souvenant des expériences de Balzer, ont pensé à la possibilité d'une intoxication médicamenteuse ; mais l'examen ophtalmoscopique précisa la nature spécifique

des lésions du nerf optique. L'hypothèse d'un accident toxique fut immédiatement écartée.

Toutefois, Spilmann (de Nancy) a rapporté l'observation d'une malade, atteinte de conjonctivite avec larmoiements qui présentait à chaque injection de T. B. S. P., une recrudescence des phénomènes inflammatoires de la conjonctive.

TROISIÈME PARTIE

LA PLACE DU BISMUTH DANS UN TRAITEMENT MIXTE

L'étude de la bismuthothérapie nous conduit aux conclusions suivantes : le bismuth est doué d'un pouvoir cicatrisant des plus actifs ; à des doses judicieusement espacées les réactions générales qu'il détermine sont négligeables. Nous ajouterons encore que son maniement est commode, et qu'il réalise, pour le médecin, le traitement de tout repos. Doit on maintenant, en raison de sa grande activité et de son inocuité, l'employer exclusivement dans le traitement de la syphilis ? Non. S'il est plus actif que le mercure, il l'est moins que l'arsénobenzol. « Pour fixer les idées, son pouvoir de blanchiement est de 7, si l'on donne 10 à l'arsenic et 4 à l'hydrargyre » (Milian). Son action tréponémicide est également plus faible. Les examens à l'ultra permettent de déceler des tréponèmes, encore mobiles, jusqu'à onze jours après la première injection. Ce fait a un intérêt prophylactique de la plus grande valeur. Il impose dans les cures de blanchiement rapide, le médicament le plus actif :

l'arsenobenzol. Toutefois, le bismuth devient un adjuvant précieux dans les cures de stérilisation de la syphilis. Il doit entrer dans le plan d'un traitement mixte à côté de l'arsenic, du mercure et de l'iodure. « Préparations classiques dont l'action et le maniement sont éprouvés » (P. Chevalier).

Cependant il y a des syphilis, rebelles aux médications antérieures, qui ont été très nettement améliorées dès l'administration du bismuth. Nous voulons parler des arseno- et des hydrargyro-résistances. Ces cas particuliers imposent formellement son emploi exclusif. Il constitue alors un traitement de base et souvent il réussit là où les autres ont échoué.

Enfin il a la réputation d'être particulièrement indiqué dans la syphilis nerveuse. Comme le prouve l'analyse chimique, il filtre au travers des méninges et imprègne le liquide céphalo-rachidien. Cette propriété spéciale lui affirmerait peut-être une supériorité sur l'arsenic (1). Des observations montrent que dans certains cas les résultats thérapeuthiques du bismuth sont très satisfaisants. Méningites secondaires, douleurs fulgurantes de la période prétabétique, lésions nerveuses récentes, non encore organisées, régressent rapidement. Mais le tabès confirmé, la paralysie générale sont insensibles, quelle que soit l'intensité du traitement.

Laubry, Bordet et Pinard s'accordent à reconnaître ses bons effets dans la syphilis du cœur. Ils conseillent son emploi dans les aortites « comme traitement d'entretien ou quand le mauvais état des muscles cardiaques interdit la

(1) L'arsenic n'a jamais pu être retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien.

cure arsénobenzolique » Fournier et Guénot, du reste, avaient déjà signalé cette indication. Nous avons cependant observé une ectasie de l'aorte, très améliorée par des doses massives de novarsenobenzol, qui a donné des symptômes alarmants dès l'emploi du bismuth.

En définitive, un fait demeure. Lorsqu'il faut agir vite, soit en prophylaxie sociale, soit en présence d'une lésion que l'on ne doit pas laisser s'organiser (hémiplégie par exemple) la médication arsenicale sera utilisée en premier ressort. Le bismuth devient un agent thérapeutique complémentaire utile. Il a sa place toute marquée dans la cure antisyphilitique mixte, régulièrement alternée, qui est la base de tout traitement sérieux. On réservera l'exclusivité de son emploi aux cas exceptionnels de résistance et d'intolérance à l'arsenic et au mercure.

* * *

Nous essayerons de *schématiser* les directives d'un traitement mixte mettant en œuvre le novarsénobenzol, le bismuth, le mercure et l'iodure. Elles sont puisées dans l'enseignement de notre maître. Avant de les indiquer, nous nous défendons de vouloir fixer une règle immuable. Nous rappelons, au contraire, que chaque cas d'espèce est susceptible d'entraîner des contre-indications formelles à une cure déterminée ; c'est dire qu'il incombe toujours au médecin de prescrire un traitement approprié à chaque malade. Seul l'examen clinique guidera la thérapeutique.

Pour faciliter notre tâche, nous supposerons deux formes courantes de syphilis, évoluant sur des sujets *idéalement normaux*.

a) **Traitement d'attaque d'une syphilis récente à la période du chancre ou des accidents dits secondaires.**

Malade idéalement normal, sans déficience apparente du système sympathique, sans tares endocriniennes, ni viscérales, pesant 60 kilogrammes. Syphilis confirmée par l'ultra où la séro-réaction.

α) Une série d'injections intra-veineuses de novarsénobenzol espacées de cinq jours.

Posologie. — Atteindre progressivement la dose idéale d'un centigramme et demi par kilogramme. On la répétera trois à cinq fois : 0.30, 0.45, 0.60, 0.75, 0.90, 0.90, 0.90, 0.90, 0.90.

β) Le huitième jour après la dernière piqûre, six injections intra-musculaires d'huile grise, espacées de huit jours, à la dose de 0.07 centigrammes. (Sept divisions de la seringue de Barthélémy d'une solution d'huile grise à 40 0/0).

χ) Puis sans interruption, une série de novarsénobenzol identique à la première. On intercale cette série entre le mercure et le bismuth pour diminuer les risques d'une stomatite.

δ) Sans période de repos, vingt injections de sels de bismuth (soit à 30 centigrammes tous les huit jours, soit à 20 centigrammes tous les cinq jours).

ε) Dès la dernière injection, le malade prendra pendant un mois, au milieu des deux principaux repas, une cuillère à soupe de la solution suivante :

Bi-iodure de mercure . .	0.10	cgr.
Iodure de K.	30	gr.
Eau.	300	cc.

A la fin de ce traitement d'attaque, le malade reste en observation. La séro-réaction et l'examen somatique pratiqués tous les trois mois fixeront la conduite à tenir.

b) Traitement d'une syphilis ancienne. Ulcérations polycycliques jambe droite.

Les indications thérapeutiques et leur posologie ne varient pas ; seul, leur ordonnancement est modifié. On commencera par l'administration du mercure pour éviter des récidives par réactivation trop brusque.

α) Huit injections intra-musculaires d'huile grise espacées de huit jours à la dose de 7 centigrammes.

β) Une série de novarsénobenzol suivant les mêmes règles que précédemment.

γ) Vingt injections de sels de bismuth à 0.30 centigrammes tous les jours, ou à 0.20 centigrammes tous les cinq jours.

δ) Deuxième série de novarsénobenzol.

ε) Iodure de K et Bi-iodure de mercure.

c) Traitement bismuthique exclusif

Résistance ou intolérance à l'arsenic et au mercure. — La cure bismuthique constitue la thérapeutique de choix.

On proportionnera les doses à deux facteurs, qui à notre avis, ne sont pas assez mis à l'évidence.

a) Au poids du malade.

b) A la teneur en principe actif du sel employé.

Pour un malade pesant 60 kilogrammes :

α) Première série de vingt injections de sels bismuthiques

(T. B. S. P. insoluble à 64 0/0 de bismuth) espacées de cinq jours à la dose de 0,20 centigrammes.

6) Dès la dernière injection le malade absorbera 60 cachets de calomel bismuth (voir la formule ci-dessous) à raison de deux par jour pendant un mois.

γ) Quel que soit le résultat de la réaction de Wassermann, deuxième série de 20 injections de T. B. S. P. à 0.30 espacées de huit jours. En aucun cas le traitement ne devra être cessé définitivement après une réaction négative.

δ) Une troisième, quatrième, cinquième série d'injections seront faites à des intervalles variables, selon les indications sérologiques, ou l'apparition de lésions nouvelles.

Association bismuth-mercure

Milian préconise l'adjonction du bismuth per os à la cure mercurielle. Ce procédé thérapeutique peut être réalisé de deux façons.

1° Administration du bismuth seul, pour lutter contre les troubles généraux consécutifs à des injections endoveineuses ou intra-musculaires de sels de mercure (Voir « Propriétés des sels de métaux lourds : 2° part. art. « Diarrhée »).

On prescrira un cachet quotidien de S. N. ou carbon. de bi-iodure 1 gramme pendant la durée du traitement.

2° Association directe du bismuth et du Hg en cachet.

Calomel . . . . . 0.01 cgr.
S. N. ou Carb. de Bi . 0.75 cgr.

Pour un cachet numéro 60 ou 80.

Un cachet midi et soir, un quart d'heure ou une demi-heure avant le repas.

Chez les sujets corpulents ou dans le cas de syphilis rebelle, on pourra augmenter la dose de calomel, jusqu'à 0.03 ou 0.04 centigrammes *pro die*.

Cette formule a les mêmes indications que les pilules de Dupuytren. « La médication buccale bismutho-mercurielle, seule ou jointe aux autres, permet de poursuivre le tréponème par toutes les issues, sous une forme indéfiniment prolongée, ce qui est un grand avantage, la continuité de l'effort étant dans bien des cas la condition d'un bon résultat dans la thérapeutique anti syphilitique » (Milian).

Administré sous cette forme, le bismuth présente un double intérêt. D'une part, il évite les inconvénients (haleine forte) et les accidents dus aux sels de mercure : diarrhée, troubles gastriques, anorexie, et *même la stomatite*. D'autre part, « il ajoute ses propriétés tréponémicides propres ». Enfin, l'association bismuth-mercure en cachet « omnibus » réalise un traitement discret que le malade pourra suivre en tous lieux, sans éveiller le moindre soupçon.

CONCLUSIONS

A

1° Le bismuth est spirillicide in vitro.

2° Chez l'homme et chez l'animal, il est tréponémicide ; il existe cependant des tréponèmes bismutho-résistants. Son action est plus lente que celle des arséno-benzènes.

3° Il a un pouvoir cicatrisant des plus nets sur les lésions cutanées primaires, secondaires et tertiaires. Souvent les syphilis viscérales sont heureusement influencées.

4° Il peut être utilisé successivement comme traitement d'attaque et d'entretien.

5° Il paraît exister, d'une part, des syphilis résistant à l'arsenic et au mercure, améliorées par le bismuth ; d'autre part, des syphilis résistant au bismuth, améliorées par l'arsenic.

6° Le bismuth modifie la courbe sérologique mais son action est peu durable. Les séro-réactions rebelles à des doses massives et prolongées de novar et d'huile grise, restent souvent positives, malgré l'adjonction d'un traitement bismuthique intense.

7° Les sels de bismuth guérissent l'anémie syphilitique.

8° D'une façon générale les sels solubles sont plus actifs que les sels insolubles.

B

Les réactions déterminées par les sels de bismuth, à doses judicieusement espacées, sont négligeables.

1° Les douleurs locales, au siège de l'injection, sont tolérables.

2° La stomatite réalise la réaction la plus fréquente. Elle est conditionnée essentiellement par les doses employées et l'état antérieur de la bouche et des dents.

3° Elle s'accompagne souvent de colite dont les lésions histologiques lui sont en tout point comparables. Les taches pigmentaires de ces deux affections sont constituées par des dépôts intra-endothéliaux de sulfure de bismuth. Le métal, circulant dans les capillaires, est précipité à l'état de sulfure par l'hydrogène sulfuré, provenant de la désintégration des matières albuminoïdes alimentaires.

4° L'ingestion de sels de métaux lourds (S. N. de bismuth), fixateur d'H^2S préviennent les pigmentations.

5° Secondairement la stomatite entraîne tout un cortège de symptômes parmi lesquels : la céphalée, l'asthénie, l'amaigrissement, l'anémie.

6° L'anémie, d'origine bismuthique pure, est rare ; elle est presque toujours un symptôme de la stomatite ; elle en est souvent la conséquence.

7° Les sels solubles, dont le pouvoir stomatigène est très accentué, déterminent plus souvent ces divers phénomènes.

8° La fièvre relève de trois facteurs pathogéniques différents : Réaction d'Herxheimer, fièvre d'absorption, fièvre d'intolérance.

9° L'albuminurie est rare ; lorsqu'elle existe elle est le plus souvent une modalité de la réaction d'Herxheimer.

10° Le traitement bismuthique provoque des érythèmes qui ressemblent aux hydrargyries.

11° Jusqu'à aujourd'hui, l'on n'a pas encore observé de lésions oculaires d'origine bismuthique.

C

1° L'action du bismuth est inférieure à celle de l'arsenic et supérieure à celle du mercure.

2° Ce métal constitue un agent thérapeutique complémentaire des plus utiles. Il a sa place toute marquée dans la cure antisyphilitique mixte, régulièrement alternée, qui est la base de tout traitement intense.

3° On réservera l'exclusivité de son emploi aux cas exceptionnels de résistance ou d'intolérance à l'arsenic et au mercure.

4° Mais lorsqu'il faut agir vite, soit en prophylaxie sociale, soit en présence d'une lésion, frappant les tissus nobles, l'arsénothérapie réalise la médication de choix.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

Aubry (P). — Bismuth et syphilis (*La Pharmacie Française*, 1921).

— Recherche du bismuth (*Bull. Soc. de Phar.*, 9 novembre 1921.

Aubry et Demelin (L). — *Journal de Phar. et de Chir.*, 7e série, t. XXV, p. 15, 1922.

Azoulay. — Stomatite bismuthique (*Presse Médicale*, 15 janvier 1922).

Balzer. — *Bull. Soc. Bio.*, 27 juillet 1889,

Berthet. — Syphilis et bismuth (*Thèse Paris*, 1922).

Blum (P). — Intoxication bismuthique et albuminurie discussion pathogénique (*Paris Médical*, 27 juillet 1922).

Bory (L). — Diabète et traitement bismuthé (*Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris,* 3 août 1922).

Chassevaut. — Article bismuth (*Dict. de physio. de Ch. Richet,* t. II, p. 218).

Chevalier (P). — Le bismuth en thérapeutique moderne (*l'Hôpital*, B. n° 63, janvier 1922).

Cowley. — *The chem. and. Drugg.*, LXXXII, p. 212, 1913.

Dalché et Villejeau. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (*Arch. gén. Méd*, août 1887).

— Nouvelles recherches expér. sur la tox. du bismuth. L'empoisonnement chronique. (*Bull. génér. thérap*, t. CXV, p. 404).

Delage (P). — Contribution à l'étude des troubles rénaux au cours de l'intoxication par les sels de bismuth (*Thèse Paris*, 1922).

Demelin (L). — Traitement de la syphilis par le bismuth (*Thèse Paris*, 1922).

Des Nouettes. — Emploi des sels de bismuth dans le traitement des affections à spirochœtes et à trypanosomes et en particulier de la syphilis (*Chron. pharm.*, 1922).

Dessert (M). — L'Iodobismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis (*Thèse Paris*, 1922).

Ducrey (A. et C.). — La cura della sifilide col bismuto (*Il policlinico*, anno XXIV, fas. XV, 1922).

Emery et Morin. — Traitement de la syphilis par les sels de bismuth (*Paris Médical*, 2 décembre 1922).

Feigl et Rolett. — Influence du bismuth colloïdal sur la sécrétion gastrique (*Bull. Soc. Chimique*, t. IV, p. 1376).

Felle. — Prép. et prop. des hydrates lactate, malate, citrate et de l'acide bismutho-tartrique. (*Bull. Soc. Chimique*, t. VI, p. 778-779).

Fournier et Guénot. — *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXXIII, p. 674, 17 octobre 1921.

— *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1922.

— *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.* n° 9, 1922.

— Traitement de la syphilis par le bismuth (*Jour. de Méd. et de Chir. pratique*, t. VIII, 9e cahier, 10 mai 1922).

Gastou et Pontoizeau. — Erythrodermie consécutive au traitement bismuthique colloïdal intraveineux (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, n° 8., 1922).

Giroux et Deglaude. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis (*Gaz. des Hôp.*, n° 61, 1922).

Gougerot et Géray. — Syphilis arsénoresistante guérie par le bismuth (*Paris Médical*, 3 mars 1922).

Heitz-Boyer. — Le syndrome entérorénal (*Journal Méd. Franç.*, mai 1922).

Hudelo, Bordet, Boulanger, Pilet. — Stomatite bismuthique (*Bull. Soc, Franç. Derm. et Syph.*, n° 1, 1922).

Hudelo, Cl. Simon, Richou. — Stomatite bismuthique avec érythrodermie (*Bull. Soc. Franç., Derm. et Syphil.*, n° 2, 1923).

Jaloustre, Foucade, Lemay. — Le bismuth dans la syphilis (*Vie Médicale*, octobre 1922).

Jeanselme. — Discussion de l'érythrodermie bismuthique (*Bull. Soc. Française de Derm. et Syphil.*, n° 2, 1923).

Kobert. — Lehrbuch der intoxikationen, t. II, p. 382.

Laubry et Bordet. — De la valeur de la médication bismuthée et de la place qu'elle doit tenir dans le traitement des aortites spécifiques (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1760, 1922).

Levaditi. — Le bismuth dans la syphilis (*Presse Médicale*, 26 juillet 1922).

Levaditi, Marie, Issaïcu. — *C. R. Sioc. Biol.*, t. LXXXV, p. 342, 1921.

Lortat Jacob et Roberti. — Un cas de bismuthorésistance (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 28, 26 octobre 1922).

— Discussion de l'érythrodermie bismuthique (*Bull. Soc. Franç. de Derm. et de Syphil.*, n° 2 février 1923).

Louste. — Traitement de la syphilis chez les néphrétiques (*Journal Méd. Franç* , décembre 1922).

Marie et Fourcade. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 22 octobre 1921.

—*C. R. Soc. Thérap.* 9 novembre 1921.

Milian. — Les injections d'huile grise (*Progrès Médical*, 1er février 1908).

— Complications locales des injections d'huile grise (*Rev. des Hôp.*, mars 1907).

— Réaction d'Herxheimer (*Paris Médical*, 13 novembre 1913).

— Technique thérapeutique (*Collec. Gilbert et Carnot.*, 1920).

— Mercure et bismuth (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 32, novembre 1921).

— Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique, *Paris Médical*, mars 1922).

Milian et Brodier. — Les maladies vénériennes et la syphilis en 1923 (*Paris Médical*, mars 1923).

Milian et Périn. — Stomatite bismuthique (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, janvier 1922.

Pinard (M) et Marassi. — Dermatite exfoliatrice consécutive à des injections intramusculaires de bismuth (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, nº 30, novembre 1922).

Robert et Sauton. — *Ann. de l'Ins. Pasteur*, t. XXX, p. 261, 1916.

Sauton. — *C. R. Soc. Biol.*, 17 janvier 1914.

Sajerac et Levaditi. — *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXXII, p. 1391, mai 1921.

— *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXXIII, p. 338, août 1921.

— *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXV, p. 430, 1921.

— *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXXIII, p. 1201, 1922.

— *C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXXIV, p. 168, 1922.

Schulmann (E). — Corrélations du rein et de l'intestin (*Journal Méd. Français*, mai 1922).

Simon. (Ch.). — A propos de la néphrite bismuthique (*Bull. Médical* 20, 23 décembre 1922).

— Chancre et roséole syphilitiques : traitement par le bismuth : néphrite aiguë. Reprise du traitement bismuthique avec tolérance parfaite (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, nº 11, 1922).

Simon (Ch.) et Bralet. — Névrite optique suraiguë au cours d'un traitement par le bismuth.

- Méningomyélite mortelle au cours d'un traitement par le bismuth (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, nº 12, 1922).

Steinfeld et Meyer. — Untersuchungen über die toxischen und thérapeutischen Wirkungen des Wismuths (*Archiv. f. Exper. Patho. und. phar.*, t. XX, p. 40, 1886).

Vaysse. - Equilibre mécanique et biologique du milieu buccal (*Journal Méd. Français*, octobre 1921).

Wallon. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (*Thèse Paris*, 1922).

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

1°. **Avant-Propos** 7

2°. — **Historique** 9

a) Première Partie. — **Les actions de la bismuthothérapie** 13

1° Mode d'action du bismuth 13

Localisation 14

Elimination 14

Recherches analytiques qualificatives et quantitatives 16

2° Action sur le tréponème 18

3° Action sur la syphilis 21

a) Σ' Σ'' *et* Σ''' (*cutanées et viscérales*) .....

b) *Arséno et hydrargyro résistance* .....

c) *Bismuthorésistances* .....

d) *Récidives* .....

4° Action sur le Bordet-Wassermann 40

5° Action sur la formule sanguine (anémie syphilitique) 47

b) Deuxième Partie. — **Les réactions de la bismuthothérapie** 61

1° **Fréquentes** 61

a) Locales
- *Au siège de l'injection* 61
- *Stomatite* 64
- *Colite* 69

b) Générales
- *Céphalée* 73
- *Asthénie* 74
- *Amaigrissement* 74
- *Anémie* 74
- *Fièvre* 82

2° **Exceptionnelles** 89

a) Albuminurie 89

b) Eruptions cutanées 93

c) Lésions oculaires 95

c) Troisième Partie. — **La place du bismuth dans un traitement mixte** 97

1° Valeur comparative de As, Bi, Hg .....

2° Indications de Bi .....

3° Schéma de traitement.

a) *Mixte à la période de* Σ′ *et* Σ″ .....

b) *Mixte à la période de* Σ‴ .....

c) *Tr. bismuthique exclusif* .....

d) *Association Bi. Hg* .....

Conclusions 105

Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC